

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Brivaracetam

Vom 1. September 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss	16
6.	Anhang	20
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	20
B.	Bewertungsverfahren	23
1.	Bewertungsgrundlagen	23
2.	Bewertungsentscheidung.....	23
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2	Nutzenbewertung	23
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	24
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	25
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	29
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	30
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	30
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	31

5.1	Stellungnahme: UCB Pharma GmbH.....	31
5.2	Stellungnahme: Eisai GmbH.....	43
5.3	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA.....	49
5.4	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP).....	54
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	63
D.	Anlagen.....	67
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	67
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Brivaracetam (Briviact) wurde am 15. Februar 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Februar 2022 hat Briviact die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. Februar 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Brivaracetam mit

dem neuen Anwendungsgebiet (Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Brivaracetam nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brivaracetam (Briviact) gemäß Fachinformation

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.09.2022):

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern von 2 bis < 4 Jahre mit Epilepsie.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Brivaracetam:

- eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (der) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind zur Therapie bei Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahren folgende Wirkstoffe zugelassen: Carbamazepin, Clobazam, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Phenytoin, Primidon, Topiramat und Valproinsäure zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle bei Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie vor.

Unabhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten liegen im Anwendungsgebiet Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Retigabin: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 3. Juli 2014 (erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). Am 19. Juli 2018 hat die europäische Kommission die Zulassung für den Wirkstoff Retigabin (Trobalt) widerrufen.
- Perampanel: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 6. November 2014 (erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) und 3. Juni 2021 (neues Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche ≥ 4 bis < 12 Jahre).
- Brivaracetam: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 4. August 2016 und 17. Januar 2019 (neues Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche ≥ 4 bis < 16 Jahre).
- Vigabatrin: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 19. November 2019 (Kinder ≥ 1 Monat bis < 7 Jahre).
- Cenobamat: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 19. November 2021.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen zweckmäßig ist, soweit diese medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist.

Für die Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahren stehen entsprechend des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes die o.g. Wirkstoffe zur Verfügung.

Insgesamt ist die Evidenzlage für die Behandlung von Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie und fokalen Anfällen stark limitiert. Nach Aussage der klinischen Experten werden in Deutschland primär die Wirkstoffe Eslicarbazepin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam und Oxcarbazepin aufgrund der besseren Verträglichkeit im Vergleich zu älteren, eher nebenwirkungsreichen Arzneimitteln wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Valproinsäure bei Kindern mit fokalen Anfällen eingesetzt. Darüber hinaus liegen Empfehlungen zu Topiramat und Gabapentin aus einer amerikanischen Leitlinie vor, die sich auf Studien stützen, in denen die Altersgruppe des vorliegenden Anwendungsgebiets mit umfasst ist.

Die Wirkstoffe Eslicarbazepin, Gabapentin und Oxcarbazepin sind in der vorliegenden Indikation erst zur Behandlung von Kindern ab 6 Jahren zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden folgende Wirkstoffe als geeignete Komparatoren erachtet: Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Topiramat. Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung der genannten Wirkstoffe in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brivaracetam wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert, in der Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wurde.

Daher legt der pharmazeutische Unternehmer zu Brivaracetam die nichtvergleichende 1-armige Studie N01266 vor. Diese Studie ist eine Langzeitstudie der klinischen Entwicklungsphase 3, in der unter anderem Kinder und Jugendliche eingeschlossen wurden,

die zuvor bereits an anderen Studien mit Brivaracetam teilgenommen haben. Für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 4 bis < 17 Jahre war ein direkter Einschluss ebenfalls möglich, wenn sie bereits mit mindestens 1 Antikonvulsivum behandelt wurden. Relevante Vorläuferstudien sind hierbei die Studien N01263 und EP0065.

Bei der Studie N01263 handelt es sich um eine 1-armige Phase-2a-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 16 Jahre, die mit mindestens 1 bis maximal 3 anderen Antikonvulsiva behandelt wurden. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer bisherigen antiepileptischen Therapie Brivaracetam als Lösung zur oralen Einnahme.

Bei der Studie EP0065 handelt es sich um eine 1-armige Phase-2-Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Brivaracetam als 15-minütige Infusion und Bolusinfusion bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie. Es wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 1 Monat bis < 16 Jahre eingeschlossen, die mit mindestens 1 Antikonvulsivum behandelt wurden. Allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde Brivaracetam intravenös über maximal 6 Tage verabreicht.

Im Anschluss an die Behandlung in der jeweiligen Studie konnten die Patientinnen und Patienten in die Studie N01266 übertreten und ihre Behandlung fortsetzen.

Patientinnen und Patienten aus anderen Studien sollten die individuelle Brivaracetam-Dosis der Vorgängerstudie fortführen, direkt eingeschlossene Patientinnen und Patienten erhielten in einer 3-wöchigen Titrationsphase Brivaracetam in wöchentlich steigender und an das Körpergewicht angepasster Dosis für maximal 3 Wochen, bevor sie ebenfalls in die Erhaltungsphase übergingen. Insgesamt sollten die Patientinnen und Patienten für mindestens 3 Jahre mit Brivaracetam behandelt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der Studie N01266 zum Datenschnitt vom 14. Juli 2020 vor. Zu diesem Zeitpunkt waren 256 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers entsprechen jedoch nur 4 Patientinnen und Patienten (aus den Studien N01263 und EP0065 übergetreten) dem für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet bezüglich Alter und Anfallsart.

Da die 1-armige Studie N01266 keinen direkten Vergleich von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, sind die Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam nicht geeignet. Hinzu kommt, dass nur 4 Patientinnen und Patienten der Studie N01266 bezüglich Alter und Anfallsart dem zu bewertenden Anwendungsgebiet entsprechen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam zur Behandlung von Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie daher legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Brivaracetam. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern von 2 bis < 4 Jahre mit Epilepsie.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder

Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (der) Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, bestimmt. Im Rahmen einer klinischen Studie werden die Wirkstoffe Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Topiramat als geeignete Komparatoren erachtet.

Für die Patientengruppe der Kinder von 2 bis < 4 Jahre legt der pharmazeutische Unternehmer die 1-armige Studie N01266 vor. Diese ermöglicht keinen direkten Vergleich von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem entsprechen nur 4 Patientinnen und Patienten der Studie N01266 bezüglich Alter und Anfallsart dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam zur Behandlung von Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie daher legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der pharmazeutische Unternehmer gibt bei der Herleitung der Patientenzahlen eine Spanne von 300 bis 900 Kindern an. Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten wird insbesondere die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Obergrenze als unterschätzt eingestuft. Dies resultiert hauptsächlich aus dem vom pharmazeutischen Unternehmer veranschlagten Anteilswert für das Vorliegen einer fokalen Epilepsie. Unter Berücksichtigung einer Obergrenze von 69 % für das Vorliegen einer fokalen Epilepsie auf Grundlage der Studie von Aaberg et al.² ergibt sich für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von etwa 300 bis 1 800 Patientinnen und Patienten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Briviact (Wirkstoff: Brivaracetam) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Juni 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/briviact-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2022).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für

² Aaberg KM, Suren P, Soraas CL et al. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia* 2017; 58(11): 1880-1891. <https://dx.doi.org/10.1111/epi.13913>.

die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten wurde das durchschnittliche Körpergewicht von 2-Jährigen (14,1 kg) und 3-Jährigen (16,2 kg) zugrunde gelegt.

Bei dem hier vorliegenden, besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für das jeweilige Kind von 2 bis < 4 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Tablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung, Suspension oder Sirup) abgebildet.

Wenn die empfohlene Erhaltungsdosis in Abhängigkeit des Alters als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wird hier jeweils die untere und die obere Grenze der Spanne berechnet. Falls mehrere Behandlungsmodi in der Fachinformation angegeben waren, wurde zur besseren Nachvollziehbarkeit „zwei Mal täglich“ berechnet.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brivaracetam LSE und FTA	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ^a				
Lacosamid SIR und FTA	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamotrigin TSE und TAB	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Levetiracetam LSE	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Topiramat FTA und HKP	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
^a Es werden nur für die Wirkstoffe Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat Kosten dargestellt. Neben diesen Wirkstoffen stellen auch die Arzneimittel Eslicarbazepin, Gabapentin und Oxcarbazepin geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, LSE = Lösung zum Einnehmen, SIR = Sirup, TAB = Tabletten, TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen				

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brivaracetam LSE	0,5 mg/kg = 7,05 mg - 2,5 mg/kg = 40,5 mg	14,1 mg - 81 mg	2 x 7 mg ³ - 2 x 41 mg	365	730 x 7 mg - 730 x 41 mg
Brivaracetam FTA	0,5 mg/kg = 7,05 mg - 2,5 mg/kg = 40,5 mg	14,1 mg - 81 mg	2 x 10 mg - 8 x 10 mg	365	730 x 10 mg - 2920 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ^a					
Lacosamid SIR	2 mg/kg = 28,2 mg - 6 mg/kg = 97,2 mg	56,4 mg - 194,4 mg	2 x 30 mg ⁴ - 2 x 97,5 mg	365	730 x 30 mg - 730 x 97,5 mg
Lacosamid FTA	2 mg/kg = 28,2 mg - 6 mg/kg = 97,2 mg	56,4 mg - 194,4 mg	- ⁵ 2 x 100 mg	365	- 730 x 100 mg
Lamotrigin TSE	0,5 mg/kg = 7,05 mg - 7,5 mg/kg = 121,5 mg	14,1 mg - 243 mg	2 x 5 mg + 2 x 2 mg ^{6,7} - 2 x 100 mg + 8 x 5 mg	365	730 x 5 mg + 730 x 2 mg - 730 x 100 mg + 2920 x 5 mg
Lamotrigin TAB	1 mg/kg = 14,1 mg - 7,5 mg/kg = 121,5 mg	14,1 mg - 243 mg	0,5 x 25 mg ⁸ - 2 x 100 mg + 1 x 25 mg	365	182,5 x 25 mg - 730 x 100 mg + 365 x 25 mg

³ Die Lösung zum Einnehmen hat eine Konzentration von 10 mg/ml. Laut Fachinformation ist eine Skalierung von 0,1 ml-Abstufungen möglich.

⁴ Der Sirup hat eine Konzentration von 10 mg/ml. Laut Fachinformation ist eine Skalierung von 0,25 ml-Abstufungen möglich.

⁵ Untergrenze nicht mit FTA verabreichbar.

⁶ Die Dosisspanne richtet sich danach, ob zusätzlich Valproat und/oder Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin eingenommen werden.

⁷ Wenn die berechnete Dosis von Lamotrigin nicht in ganzen Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (TSE) verabreicht werden kann, ist die nächst niedrigere Dosis, die in ganzen TSE gegeben werden kann, zu verabreichen.

⁸ 25 mg Tabletten dosisgleich teilbar in 2 x 12,5 mg Lamotrigin. Hier nur 1 x-tägliche Gabe, da kleinstmögliche Dosierung bei 2 x-täglicher Gabe zu hoch wäre.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Levetiracetam LSE	10 mg/kg = 141 mg - 30 mg/kg = 486 mg	282 mg - 972 mg	2 x 140 mg ⁹ - 2 x 490 mg	365	730 x 140 mg - 730 x 490 mg
Topiramat HKP	2,5 mg/kg = 35,25 mg - 4,5 mg/kg = 72,9 mg	70,5 mg - 145,8 mg	2 x 25 mg - 2 x 50 mg + 2 x 25 mg	365	730 x 25 mg - 730 x 50 mg + 730 x 25 mg
Topiramat FTA	2,5 mg/kg = 35,25 mg - 4,5 mg/kg = 72,9 mg	70,5 mg - 145,8 mg	3 x 25 mg ¹⁰ - 2 x 50 mg + 2 x 25 mg	365	1095 x 25 mg - 730 x 50 mg + 730 x 25 mg
^a Es werden nur für die Wirkstoffe Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat Kosten dargestellt. Neben diesen Wirkstoffen stellen auch die Arzneimittel Eslicarbazepin, Gabapentin und Oxcarbazepin geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.					
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, LSE = Lösung zum Einnehmen, SIR = Sirup, TAB = Tabletten, TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

⁹ Die Lösung zum Einnehmen hat eine Konzentration von 100 mg/ml. Laut Fachinformation ist eine Skalierung von 0,1 ml-Abstufungen möglich.

¹⁰ 25 mg Filmtabletten dosisgleich teilbar in 4 x 6,25 mg Topiramat.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brivaracetam LSE 10 mg/ml	300 ml LSE	114,45 €	1,77 €	5,71 €	106,97 €
Brivaracetam FTA 10 mg	14 FTA	35,35 €	1,77 €	1,33 €	32,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ^a					
Lacosamid SIR 10 mg/ml	200 ml SIR	72,77 €	1,77 €	3,40 €	67,60 €
Lacosamid FTA 100 mg	168 FTA	424,38 €	1,77 €	22,87 €	399,74 €
Lamotrigin TSE 2 mg ¹¹	30 TSE	11,31 €	1,77 €	0,00 €	9,54 €
Lamotrigin TSE 5 mg ¹¹	60 TSE	11,53 €	1,77 €	0,02 €	9,74 €
Lamotrigin TSE 100 mg ¹¹	196 TSE	47,85 €	1,77 €	2,89 €	43,19 €
Lamotrigin TAB 25 mg ¹¹	200 TAB	19,47 €	1,77 €	0,65 €	17,05 €
Lamotrigin TAB 100 mg ¹¹	200 TAB	48,96 €	1,77 €	2,98 €	44,21 €
Levetiracetam LSE 100 mg/ml ¹¹	150 ml LSE	49,27 €	1,77 €	3,00 €	44,50 €
Topiramat HKP 25 mg ¹¹	100 HKP	30,02 €	1,77 €	1,48 €	26,77 €
Topiramat HKP 50 mg ¹¹	100 HKP	46,55 €	1,77 €	2,79 €	41,99 €
Topiramat FTA 25 mg ¹¹	200 FTA	49,72 €	1,77 €	3,04 €	44,91 €
Topiramat FTA 50 mg ¹¹	200 FTA	83,63 €	1,77 €	5,72 €	76,14 €
^a Es werden nur für die Wirkstoffe Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat Kosten dargestellt. Neben diesen Wirkstoffen stellen auch die Arzneimittel Eslicarbazepin, Gabapentin und Oxcarbazepin geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden. Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, LSE = Lösung zum Einnehmen, SIR = Sirup, TAB = Tabletten, TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Tab: 15. August 2022

¹¹ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. Februar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brivaracetam beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Februar 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Brivaracetam beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 18. Mai 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juli 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. August 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. September 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Juli 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Juli 2022 17. August 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. September 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie mit fokalen Anfällen, Zusatztherapie, ≥ 2 bis < 4 Jahre)

Vom 1. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. September 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. September 2022 (BAnz AT 23.09.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brivaracetam gemäß dem Beschluss vom 17. Januar 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

1. Brivaracetam

Beschluss vom: 1. September 2022
In Kraft getreten am: 1. September 2022
BAnz AT 05.10.2022 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Februar 2022):

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. September 2022):

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern von 2 bis < 4 Jahre mit Epilepsie.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (der) Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Kinder im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie

Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie

ca. 300 – 1 800 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Briviact (Wirkstoff: Brivaracetam) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Juni 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/briviact-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brivaracetam LSE / FTA	182,21 € - 6 726,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ^a	
Lacosamid SIR / FTA	740,22 € - 2 405,72 €
Lamotrigin TSE / TAB	15,56 € - 634,87 €
Levetiracetam LSE	303,19 € - 1 061,18 €
Topiramat HKP / FTA	195,42 € - 501,95 €
^a Es werden nur für die Wirkstoffe Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat Kosten dargestellt. Neben diesen Wirkstoffen stellen auch die Arzneimittel Eslicarbazepin, Gabapentin und Oxcarbazepin geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.	
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, LSE = Lösung zum Einnehmen, SIR = Sirup, TAB = Tabletten, TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. September 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 5. Oktober 2022
BANz AT 05.10.2022 B2
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Brivaracetam
(neues Anwendungsgebiet:
Epilepsie mit fokalen Anfällen, Zusatztherapie, ≥ 2 bis < 4 Jahre)

Vom 1. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. September 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. September 2022 (BANz AT 23.09.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brivaracetam gemäß dem Beschluss vom 17. Januar 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Brivaracetam

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Februar 2022):

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. September 2022):

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern von 2 bis < 4 Jahre mit Epilepsie.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (der) Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Kinder im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie

Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie

ca. 300 bis 1 800 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Briviact (Wirkstoff: Brivaracetam) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Juni 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/briviact-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brivaracetam LSE/FTA	182,21 € – 6 726,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie ^a	
Lacosamid SIR/FTA	740,22 € – 2 405,72 €
Lamotrigin TSE/TAB	15,56 € – 634,87 €
Levetiracetam LSE	303,19 € – 1 061,18 €
Topiramate HKP/FTA	195,42 € – 501,95 €

^a Es werden nur für die Wirkstoffe Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramate Kosten dargestellt. Neben diesen Wirkstoffen stellen auch die Arzneimittel Eslicarbazepin, Gabapentin und Oxcarbazepin geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

Abkürzungen:

FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, LSE = Lösung zum Einnehmen, SIR = Sirup, TAB = Tabletten, TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. September 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Februar 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Brivaracetam eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam (Neues Anwendungsgebiet: Fokale Anfälle bei Epilepsie, Zusa



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam (Neues Anwendungsgebiet: Fokale Anfälle bei Epilepsie, Zusatztherapie, 2 bis < 4 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Brivaracetam
- **Handelsname:** Briviact
- **Therapeutisches Gebiet:** Epilepsie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** UCB Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-03-01-D-791)

Modul 1

(pdf 389,02 kB)

Modul 2

(pdf 263,50 kB)

Modul 3

(pdf 964,38 kB)

Modul 4

(pdf 2,90 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 4,17 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Brivaracetam (Briviact)

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/805/>

01.06.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam (Neues Anwendungsgebiet: Fokale Anfälle bei Epilepsie, Zusa
Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder von 2 bis < 4 Jahre mit Epilepsie und fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Brivaracetam als Zusatztherapie:

- eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (der) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen

Stand der Information: Februar 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 524,77 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2022
 - Mündliche Anhörung: 11.07.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.07.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Brivaracetam - 2022-03-01-D-791*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.07.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.07.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam (Neues Anwendungsgebiet: Fokale Anfälle bei Epilepsie, Zusa

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.02.2016 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.08.2018 (Verfahren abgeschlossen)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Juli 2022 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Brivaracetam

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
UCB Pharma GmbH	22.06.2022
Eisai GmbH	22.06.2022
Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA Leitender Oberarzt Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main Universitätsklinikum Frankfurt Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie Klinik für Neurologie	20.06.2022
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)	21.06.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.06.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
UCB Pharma GmbH						
Frau Dr. Dehmlow	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Elshoff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Brunnert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Balkaya	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Eisai GmbH						
Herr Mehlig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Stern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA Leitender Oberarzt Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main Universitätsklinikum Frankfurt Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie Klinik für Neurologie						
Herr Prof. Dr. Strzelczyk	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)						
Herr PD Dr. Bast	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: UCB Pharma GmbH

Datum	22.06.2022
Stellungnahme zu	Brivaracetam (Briviact®)
Stellungnahme von	<i>UCB Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

-

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorwort zur Stellungnahme: UCB Pharma GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung (VerfO) vertreibt in Deutschland das vom IQWiG bewertete Arzneimittel Briviact® (Wirkstoff Brivaracetam) auf Grundlage einer für UCB Pharma SA erteilten Zulassung. Am 01. Juni 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Brivaracetam (Briviact®) für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie (1, 2) gemäß § 35a SGB V veröffentlicht. Im Ergebnis sieht das IQWiG den Zusatznutzen von Brivaracetam (Briviact®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) als nicht belegt. UCB Pharma GmbH nimmt zur Dossierbewertung des IQWiG nachfolgend Stellung: Entgegen der Einschätzung des IQWiG beansprucht UCB Pharma GmbH für die relevante Zielpopulation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
UCB Pharma GmbH ist sich der Schwierigkeiten in der Nutzenbewertung von Epilepsie-Präparaten, vor allem im pädiatrischen Bereich, bewusst. Hier sind insbesondere die Unterschiede der regulatorischen Anforderungen der Zulassung gegenüber den Anforderungen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V von Antikonvulsiva zu nennen. Auch wenn im vorliegenden Verfahren zu Brivaracetam (Briviact®) die formalen Anforderungen der Nutzenbewertung nicht erfüllt werden konnten, ist Brivaracetam (Briviact®) in der patienten-individuellen Therapie dennoch eine relevante Therapieoption, die dazu beiträgt, die aktuell bestehende Versorgungslücke an wirksamen, gut verträglichen und zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung von Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren zu schließen. Dies wird wie folgt begründet: Therapeutischer Bedarf Immer noch kann bei einem Teil der pädiatrischen Patienten mit fokalen Anfällen mit den bestehenden Behandlungsoptionen keine Anfallskontrolle bis hin zur Anfallsfreiheit bei guter Verträglichkeit erreicht werden. Daher besteht weiterhin ein Bedarf an zugelassenen, gut verträglichen und gut kombinierbaren Therapieoptionen, die in kindgerechten Darreichungsformen vorliegen. Die im Kindesalter einsetzende Epilepsie ist eine enorme Belastung, die für die betroffenen Kinder sowie deren Eltern und auch für die behandelnden Ärzte sehr herausfordernd ist.	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie bilden daher eine sehr vulnerable Patientenpopulation, mit individuell äußerst unterschiedlichen Ausgangssituationen: Zum einen können Komorbiditäten wie kognitive Beeinträchtigungen oder Verhaltensauffälligkeiten vorliegen, zum anderen haben die Kinder wesentliche Meilensteine im Bereich der sprachlichen, motorischen, sozialen und emotionalen Entwicklung zu erreichen. Die durch die Erkrankung bedingten psychosozialen Belastungen entstehen nicht nur beim Kind, sondern weiten sich auf die Eltern und das ganze familiäre Umfeld aus. Aufgrund des Mangels an zugelassenen Therapieoptionen in dieser Altersgruppe setzt der behandelnde Arzt in der patientenindividuellen Therapie auch nicht zugelassene Antikonvulsiva ein, da er so den individuellen Bedürfnissen des jeweiligen Kindes besser gerecht werden kann. Dies entspricht auch der Einschätzung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (3), die bei der Wahl der Therapie für den individuellen Patienten neben dem patientenindividuellen Ansprechen in erster Linie die Verträglichkeit eines Antikonvulsivums und nicht primär den Zulassungsstatus als ausschlaggebend beurteilt. Dementsprechend hat der G-BA als zVT alle antiepileptischen Zusatztherapeutika – unabhängig von ihrer Zulassung für die jeweilige Altersgruppe – festgelegt. Eine Off-Label-Therapie ist jedoch grundsätzlich mit Unsicherheiten in Bezug auf die für Kinder angemessene Dosierung und das Verträglichkeitsprofil verbunden. Zudem entstehen für den behandelnden Arzt Unsicherheiten in Hinblick auf die rechtliche Haftung und die Rechtfertigung gegenüber den	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kostenträgern. Diese Unsicherheiten entfallen erst durch das Vorliegen einer Zulassung. Bedarfsdeckung durch Brivaracetam UCB Pharma GmbH ist im pädiatrischen Studienprogramm zu Brivaracetam (Briviact®) den regulatorischen und ethischen Vorgaben gefolgt (4-7). Im Rahmen der Zulassung wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam (Briviact®) bei Kindern in der Altersgruppe von ≥ 2 bis < 4 Jahren bestätigt und die Dosierung für diese Patientenpopulation festgelegt. UCB Pharma GmbH sieht den Mehrwert von Brivaracetam (Briviact®) in seiner Zulassung und den Wirkstoff somit als wirkungsvolle und verträgliche relevante Therapieoption für die vulnerable Population der Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren. Brivaracetam (Briviact®) eignet sich durch folgende Eigenschaften ganz besonders für den Einsatz bei sehr jungen Patienten: • seine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit • seine gute Kombinierbarkeit mit anderen Arzneimitteln • den Therapiebeginn im therapeutisch wirksamen Dosisbereich und die Dosisanpassung ohne zeitlich definierte Titrationsschritte • das Vorliegen der kindgerechten Darreichungsform der Lösung zum Einnehmen	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9, Zeile 16 ff	Bedeutung zugelassener Therapieoptionen Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG: „[...] Es bestehe daher ein dringender medizinischer Bedarf an neuen pharmakologischen Wirkstoffen, die schnell und zuverlässig Anfälle unterbinden und gleichzeitig gut vertragen werden.“ Vorgeschlagene Änderung: Es besteht daher ein dringender medizinischer Bedarf an neuen und für Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren zugelassenen pharmakologischen Wirkstoffen, die schnell und zuverlässig Anfälle reduzieren bzw. zu Anfallsfreiheit führen, gleichzeitig gut vertragen werden, gut kombinierbar sind und darüber hinaus in kindgerechten Darreichungsformen vorliegen. Stellungnahme UCB Pharma GmbH: Der medizinische Bedarf besteht insbesondere in zugelassenen Therapieoptionen, die gut wirksam, verträglich sowie gut kombinierbar sind und darüber hinaus in kindgerechten Darreichungsformen (oral flüssig) zur Verfügung stehen.	Für die Patientengruppe der Kinder von 2 bis < 4 Jahre legt der pharmazeutische Unternehmer die 1-armige Studie N01266 vor. Diese ermöglicht keinen direkten Vergleich von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem entsprechen nur 4 Patientinnen und Patienten der Studie N01266 bezüglich Alter und Anfallsart dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam zur Behandlung von Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie daher legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Off-Label Therapie ist insbesondere in der sehr jungen und vulnerablen Patientenpopulation der Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren mit Unsicherheiten bzw. Unkenntnis bezüglich der angemessenen Dosierung und des Verträglichkeitsprofils behaftet. Diese Unsicherheiten sollten jedoch gerade nicht diesen schwer erkrankten Kindern und ihren Eltern sowie den behandelnden Ärzten zugemutet werden müssen. In der Versorgungsrealität ist jedoch gerade dies der Fall: Kinder müssen, aus Mangel an zugelassenen Therapieoptionen für ihre Altersgruppe, häufig im Off-Label-Bereich behandelt werden. Je jünger die Patienten sind, desto häufiger werden Off-Label-Therapien eingesetzt (8). Auch der G-BA verweist für das Anwendungsgebiet der Zusatztherapie fokaler Epilepsien bei Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren auf die Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln (9). Daher ist es wichtig, dass auch zukünftig für neue und bereits auf dem Markt befindliche Antikonvulsiva, Zulassungen im pädiatrischen Bereich erreicht werden. Es liegt im Selbstverständnis der UCB Pharma GmbH, sich dieser Aufgabe zu stellen und Brivaracetam (Briviact®) dieser	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zahlenmäßig zwar kleinen, jedoch äußerst vulnerablen und bedeutsamen Population von Kindern als weitere zugelassene und relevante Therapieoption zur Verfügung zu stellen. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam (Briviact®) für Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren wurde von der europäischen Zulassungsbehörde geprüft und bestätigt. Somit gilt der Nutzen von Brivaracetam (Briviact®) als belegt und gibt Ärzten, Eltern und Kindern Sicherheit in der Therapie.	
S. 13, Zeilen 20 - 21 S. 14, Zeilen 18 - 22	Zweckmäßige Vergleichstherapie und Kostendarstellung Anmerkung: <i>Nutzenbewertung IQWiG:</i> <i>„[...] Demnach macht er keine Angaben zu den vom G-BA genannten und in dem Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen Lamotrigin, Topiramat, Levetiracetam und Lacosamid in Modul 3 C.“</i> <i>„Für die zweckmäßige Vergleichstherapie liefert der pU eine Kostenspanne von 22,58 € bis 48 691,24 €. Die untere Grenze dieser Spanne bezieht sich auf die Kosten einer Behandlung mit Phenytoin und die obere Grenze auf eine Behandlung mit</i>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Everolimus. Die Angaben des pU zu dieser Kostenspanne werden nicht bewertet, da diese Wirkstoffe in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Kostenspanne von 22,58 € bis 48.691,24 € anzunehmen. Die untere Grenze dieser Spanne bezieht sich auf die Kosten einer Behandlung mit Phenytoin und die obere Grenze auf eine Behandlung mit Everolimus. Stellungnahme UCB Pharma GmbH: Bei der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt der G-BA, dass eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. von Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht (9). Aus diesem Grund definiert der G-BA für Brivaracetam (Briviact®) in der vorliegenden Zielpopulation die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie: „Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmako-	Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind zur Therapie bei Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahren folgende Wirkstoffe zugelassen: Carbamazepin, Clobazam, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Phenytoin, Primidon, Topiramat und Valproinsäure zugelassen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (der) Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen, bestimmt. Im

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	resistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung der Basis- und (den) Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel sowie der etwaig einhergehenden Nebenwirkungen“. Diese Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthält keine Einschränkung auf bestimmte Wirkstoffe und schließt somit auch nicht zugelassene Behandlungsoptionen, die in der Versorgung verwendet oder in Leitlinien empfohlen werden, ein. Dies deckt sich mit der Einschätzung der AKdÄ und der klinischen Experten (3, 10). Dementsprechend sind im Rahmen der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Wirkstoffe und Dosierungen, die von behandelnden Ärzten in der Versorgungsrealität individuell für die medikamentöse Therapie fokaler Anfälle bei Kindern eingesetzt werden, heranzuziehen. Dem trägt UCB Pharma GmbH durch Bezugnahme auf die Publikation „Medikamentöse Therapie fokaler Anfälle bei Kindern“ von Bast (2019) Rechnung und hat alle dort beschriebenen Wirkstoffe in deren typischen Dosierungen bei Kindern für die Kostenberechnung herangezogen (10). Details zu dieser Berechnung können dem	Rahmen einer klinischen Studie werden die Wirkstoffe Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Topiramat als geeignete Komparatoren erachtet. Es werden nur für die Wirkstoffe Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat Kosten dargestellt. Neben diesen Wirkstoffen stellen auch die Arzneimittel Eslicarbazepin, Gabapentin und Oxcarbazepin geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Diese Arzneimittel sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beigelegtes Dokument zur Kostenberechnung entnommen werden (11).	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Stand: Februar 2022). 2022.
2. UCB Pharma S.A. Fachinformation Briviact® Filmtabletten (Stand: Februar 2022). 2022.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlichmedizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V (Vorgang: 2021-B-094 Brivaracetam). 2021.
4. Zentrale Ethikkommission. Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen. Dtsch Arztebl International. 2004;101(22):A 1613-1617.
5. European Parliament and the council of the European Union. Regulation (EC) No 1901/2006 of the european parliament and of the council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. 2006.
6. European Parliament and the council of the European Union. Regulation (EC) No 1902/2006 of the european parliament and of the council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use. 2006.
7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2010.
8. Kuchenbuch M, Chemaly N, Henniene KM, Kaminska A, Chiron C, Nabbout R. Off-label use and manipulations of antiepileptic drugs in children: Analysis of the outpatient prescriptions in a tertiary center. Epilepsy Behav. 2018;82:133-139.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-094 Brivaracetam zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung. 2021.
10. Bast T. Medikamentöse Therapie fokaler Anfälle bei Kindern. Zeitschrift für Epileptologie. 2019;32(2):126-134.
11. UCB Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Brivaracetam und der zweckmäßigen Vergleichstherapien als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern ≥ 2 Jahre bis < 4 Jahre mit Epilepsie. 2022.

5.2 Stellungnahme: Eisai GmbH

Datum	20. Juni 2022
Stellungnahme zu	Brivaracetam / Briviact® (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie bei Kindern von ≥ 2 bis < 4 Jahren; Vorgangsnummer 2022-03-01-D-791)
Stellungnahme von	<i>Eisai GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung:</u> Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen u.a. das Antiepileptikum Fycompa® (Perampanel) in Deutschland. Das Anwendungsgebiet von Fycompa® lautet: “Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei – fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren. – primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).“(Eisai (2022). Das Anwendungsgebiet von Briviact® lautet: „Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie“(UCB 2022). Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Brivaracetam betroffen und damit stellungnahmeberechtigt sind.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12, Z. 24 ff.	<u>Anmerkung:</u> In seinem Bericht Nr. 1363 (IQWiG 2022) beschreibt das IQWiG in Abschnitt 3.1.3 „Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation“ die vier Schritte, in denen der pharmazeutische Unternehmer die Ableitung der GKV-Zielpopulation beschreibt, die demnach bei 269 - 939 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren mit fokalen Epilepsien, die einer Zusatztherapie bedürfen, liegt. Grundsätzlich sieht das IQWiG das Vorgehen des pharmazeutischen Herstellers zur Herleitung der Patienten in der GKV-Zielpopulation als rechnerisch nachvollziehbar an. Im Anschluss daran führt das IQWiG kritische Aspekte zu den Schritten 2 und 3 der Herleitung des pharmazeutischen Herstellers an und kommt im Anschluss daran in seiner abschließenden Bewertung des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers zu der Einschätzung, dass die Angaben zur Patientenzahl für die Indikationserweiterung betreffend der Untergrenze als unsicher sowie für die Obergrenze als Unterschätzung zu bewerten sind. <u>Stellungnahme:</u>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In Modul 3B wird unter Bezugnahme auf die aktuell gültige Fachinformation für Briviact® im Abschnitt 3.4 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung; 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation“ auf pharmakodynamische Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Behandlung mit Levetiracetam hingewiesen. Unmissverständlich ist dort klargestellt, dass „In klinischen Studien..., obwohl die Zahl der Patienten begrenzt war, kein Nutzen von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo bei Patienten beobachtet [wurde], die gleichzeitig Levetiracetam erhielten.“ (UCB 2022). Daraus leitet sich zwingend ab, dass Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, nicht für eine Behandlung mit Brivaracetam in Betracht kommen und demzufolge nicht zu den Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zählen. Levetiracetam gehört zu den in Deutschland insgesamt sowie auch bei Patienten unter 18 Jahren am häufigsten verordneten Antiepileptika. Zudem zählt Levetiracetam zu den durch Pädiater am häufigsten verordneten Antiepileptika (Hamer, Dodel et al. 2012). Dies weisen auch die Untersuchungen von Gollwitzer (Gollwitzer, Kostev et al. 2016) an erwachsenen und von Kurth (Kurth, Kockelmann et al. 2017) an erwachsenen und jugendlichen	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der pharmazeutische Unternehmer gibt bei der Herleitung der Patientenzahlen eine Spanne von 300 bis 900 Kindern an. Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten wird insbesondere die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Obergrenze als unterschätzt eingestuft. Dies resultiert hauptsächlich aus dem vom pharmazeutischen Unternehmer veranschlagten Anteilswert für das Vorliegen einer fokalen Epilepsie. Unter Berücksichtigung einer Obergrenze von 69 % für das Vorliegen einer fokalen Epilepsie auf Grundlage der Studie von Aaberg et al. ergibt sich für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von etwa 300 bis 1 800 Patientinnen und Patienten.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten nach. Schließlich bestätigen die von Groth (Groth, Wilke et al. 2017) analysierten Routinedaten GKV-versicherter Epilepsiepatienten aus den Jahren 2007 bis 2014, dass Levetiracetam zu den in Deutschland am häufigsten eingesetzten Antiepileptika zählt. Im Jahr 2014 erhielten demnach mehr als ein Drittel (35,5%) der untersuchten erwachsenen Patientinnen und Patienten dieser Studie Levetiracetam, davon 46,8% als Bestandteil einer Kombinationstherapie. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren mit fokalen Epilepsien abgeleitete GKV-Zielpopulation eine Überschätzung der tatsächlichen GKV-Zielpopulation darstellt, da Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, nicht für eine Behandlung mit Brivaracetam in Betracht kommen und demzufolge nicht zu den Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation zu zählen sind. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA um Kenntnisnahme der obigen Ausführungen zur Charakterisierung der tatsächlichen Zielpopulation und um entsprechende Berücksichtigung in der Beschlussfassung.	

Literaturverzeichnis

1. Eisai (2022). Fachinformation FYCOMPA® 2 mg/4 mg/6 mg/8 mg/10 mg/12 mg. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 20.06.2022.
2. Gollwitzer, S., et al. (2016). "Nonadherence to antiepileptic drugs in Germany. A retrospective, population-based study." Neurology **87**: 466–472.
3. Groth, A., et al. (2017). "Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs." GMS German Medical Science **15**: 1–17.
4. Hamer, H. M., et al. (2012). "Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany — a nationwide population-based study in children and adults." Journal of Neurology **259**: 2376–2384.
5. IQWiG (2022). IQWiG-Berichte – Nr. 1363. Brivaracetam (Epilepsie bei Kindern von ≥ 2 bis < 4 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/805/#nutzenbewertung>. Aufgerufen am: 01.06.2022.
6. Kurth, C., et al. (2017). "Clinical outcomes of perampanel vs. lacosamide in cohorts of consecutive patients with severely refractory epilepsies — A monocentric retrospective analysis of systematically collected data from the German Kork Epilepsy Center." Seizure **45**: 47–51.
7. UCB (2022). Fachinformation BRIVIACT® 10 mg/25 mg/50 mg/75 mg/100 mg. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 20.06.2022.

5.3 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA

Datum	20. Juni 2022
Stellungnahme zu	<i>Brivaracetam / Briviact - 2022-03-01-D-791</i>
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA Leitender Oberarzt Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main Universitätsklinikum Frankfurt Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie Klinik für Neurologie Schleusenweg 2-16, Haus 95 60528 Frankfurt am Main Telefon: +49-69-6301-5852 Fax: +49-69-6301-84466 <i>Email: strzelczyk@med.uni-frankfurt.de</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zu der aktuellen Nutzenbewertung des G-BA Brivaracetam - 2022-03-01-D-791 erfolgt folgende Stellungnahme mit Betonung der klinischen Anwendung von Brivaracetam.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Epilepsien sind häufige Erkrankungen mit erheblichen Auswirkungen auf die Patienten, und dies gilt insbesondere für das frühe Kindesalter. Neben den direkten Beeinträchtigungen und Gefahren durch die Anfälle können auch Auswirkungen auf die weitere kognitive, emotionale und soziale Entwicklung auftreten. Insbesondere im Kindesalter ist eine nebenwirkungsarme Therapie wichtig, und bei Antikonvulsiva können negativ psychotrope Nebenwirkungen auftreten. Real-world Daten zu Kindern und Erwachsenen aus Deutschland zeigen für Brivaracetam ein besseres Nebenwirkungsprofil bezüglich negativ psychotroper Effekte im Vergleich zu Levetiracetam [1,2,3]. Vorgeschlagene Ergänzung aus klinischer Sicht: Eine Reduktion von negativ psychotropen Effekten der Antikonvulsiva ist bei Kindern mit Epilepsie direkt patientenrelevant und verbessert die Adhärenz sowie Lebensqualität.	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Strzelczyk A, Zaveta C, von Podewils F, Möddel G, Langenbruch L, Kovac S, et al. Long-term efficacy, tolerability, and retention of brivaracetam in epilepsy treatment: A longitudinal multicenter study with up to 5 years of follow-up. *Epilepsia*. 2021 Dec;62(12):2994-3004.
2. Schubert-Bast S, Willems LM, Kurlemann G, Knake S, Müller-Schlüter K, Rosenow F, Strzelczyk A. Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of focal epilepsy in children and adolescents. *Epilepsy Behav*. 2018 Dec;89:89-93.
3. Willems LM, Bertsche A, Bösebeck F, Hornemann F, Immisch I, Klein KM, et al. Efficacy, Retention, and Tolerability of Brivaracetam in Patients With Epileptic Encephalopathies: A Multicenter Cohort Study From Germany. *Front Neurol*. 2018 Jul 23;9:569.

5.4 **Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)**

Datum	<< 19.06.2022>>
Stellungnahme zu	<< Brivaracetam bei Kindern ≥ 2 bis < 4 Jahre>>
Stellungnahme von	<i><< Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)>></i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

-

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Epilepsien sind Erkrankungen mit erheblichen Folgen für die Patienten. Dies gilt insbesondere für das frühe Kindesalter, da hier neben den direkten Beeinträchtigungen und Gefahren durch die Anfälle auch mögliche Auswirkungen auf die weitere kognitive, emotionale und soziale Entwicklung zu befürchten sind. Darüber hinaus können gerade beim sich entwickelnden Kind negative Einflüsse einer pharmakologischen Therapie gravierende Folgen haben, so dass neben einer potenziellen Wirksamkeit auch und vor allem eine gute Verträglichkeit anfallssupprimierender Medikamente (ASM) wichtig ist. Epilepsien sind eine heterogene Gruppe sehr unterschiedlicher Erkrankungen. Sie unterscheiden sich in ihren Ursachen (Ätiologie), in ihrem Verlauf und in der Therapie gravierend voneinander. Das wichtigste Ziel jeder Epilepsitherapie ist Anfallsfreiheit. Doch bereits die deutliche Reduktion von Anfällen kann individuell als großer Therapieerfolg gesehen werden. Für die Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien sind dringend neue ASM erforderlich, da mit den bisher verfügbaren ASM „nur“ bei ca. 2/3 aller Betroffenen (bei Kindern ggf. 80%) Anfallsfreiheit erreicht werden kann. Als Fachgesellschaften halten wir an dem Konzept fest, dass Epilepsie keine Krankheit im Sinne einer Entität sondern Folge zahlreicher prokonvulsiver und/oder epileptogener	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pathomechanismen auf der Basis verschiedenster Ätiologien, wie z.B. strukturellen oder genetischen Veränderungen, ist. Für einen Großteil der betroffenen Menschen muss von einer interindividuell erheblich variablen Kombination verschiedener Faktoren ausgegangen werden. Selbst bei ein und derselben monogenetischen Epilepsieveranlagung weichen die Phänotypen und damit auch der Epilepsieverlauf bis hin zum Ansprechen auf einzelne ASM voneinander ab. In diesem Sinne kann nur bei einer ersten Monotherapie mit zwei vonseiten des Wirkmechanismus ähnlichen Antikonvulsiva eine Aussage bezüglich einer statistischen Überlegen- oder Unterlegenheit im Sinne einer höheren Anfallsfreiheitsrate im Kopf-an-Kopf-Vergleich getroffen werden. Handelt es sich um Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, ist davon auszugehen, dass die jeweilige Gruppe an anfallsfreien Patienten / Respondern wegen der Variabilität der zugrundeliegenden Ätiologien und Pathomechanismen andere Individuen enthält. Dies gilt dann umso mehr für die Gruppe der bislang mit ein oder zwei ASM nicht ausreichend gut behandelbaren Patienten oder beim Einsatz von Substanzen mit völlig unterschiedlichen Wirkmechanismen. Bei der Auswahl eines ASM spielen eine Rolle: Chance auf Anfallsfreiheit, Nebenwirkungsspektrum (gerade wegen der häufigen Komorbiditäten im Rahmen von Epilepsien wichtig), Pharmakologie (einschließlich potenziellen Wechselwirkungen) und auch die Frage, wie rasch eine Therapie etabliert werden muss (Situation des Patienten). Es ist als sicher anzunehmen, dass individuelle Patienten aufgrund der Kombination verschiedener Pathomechanismen auch unterschiedlich auf verschiedene Substanzen und deren	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wirkmechanismen ansprechen. Je mehr Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung stehen, umso höher ist die Chance für den einzelnen Patienten auch nach Versagen vorangehender Behandlungsversuche die richtige Therapie für eine Anfallskontrolle zu finden. Im Gegensatz zu anderen Krankheitsbildern, z.B. im Bereich der Infektiologie auf Basis von Resistenzprüfungen, existieren bei Epilepsie aber keine validen Biomarker, die eine solche Effektivität voraussagen könnten Somit bleiben die DGfE und GNP weiterhin der Meinung, dass aufgrund eines individuell sehr unterschiedlichen Ansprechens auf eine bestimmte Therapie der Zusatznutzen eines ASM, wie auch der von Brivaracetam, nicht über einen direkten oder indirekten head-to-head Gruppenvergleich zwischen ASM definiert werden kann. Aus unserer Sicht sollte deshalb ein Kompromiss zwischen dem formalen Vorgehen des G-BA und den Ansichten der Fachvertreter (z.B. DGfE) angestrebt werden, wie man den Zusatznutzen von neuen ASM bewerten sollte, damit diese Substanzen deutschen Patienten nicht vorenthalten werden. Die DGfE hat dazu Vorschläge unterbreitet, die dem GBA bekannt sind. Kinder brauchen verträgliche Medikamente. Dies gilt vor allem hinsichtlich der kognitiven Entwicklung. Das Ziel der antiepileptischen Therapie im Kindesalter ist wie bei Erwachsenen die Beschwerdefreiheit. Beschwerdefreiheit geht über Anfallsfreiheit hinaus, denn sie schließt auch eine gute Verträglichkeit der Therapie ein. Wie bei der Frage des antikonvulsiven Effekts ist im Einzelfall auch keine Vorhersage der Verträglichkeit möglich. Bei Kindern kommen im Vergleich zu Erwachsenen noch die Aspekte der	Für die Patientengruppe der Kinder von 2 bis < 4 Jahre legt der pharmazeutische Unternehmer die 1-armige Studie N01266 vor. Diese ermöglicht keinen direkten Vergleich von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem entsprechen nur 4 Patientinnen und Patienten der Studie N01266 bezüglich Alter und Anfallsart dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam zur Behandlung von Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie daher legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entwicklung hinzu. Störwirkungen auf Kognition und/oder Verhalten können bei Kindern lebenslange Konsequenzen nach sich ziehen und erfordern eine ganz besondere Aufmerksamkeit. Als Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und Gesellschaft für Neuropädiatrie müssen wir leider feststellen, dass der GBA im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam nach dessen erweiterter Zulassung zur Zusatzbehandlung von fokalen Anfällen bei Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 4 Jahren keinen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber möglichen Vergleichstherapien feststellte. Tatsächlich erfolgte die Zulassung auf Basis einer einzigen einarmigen Studie ohne Vergleichsgruppe mit einer kurzen Therapiedauer. Die Analyse der zulassungsrelevanten Studien im Rahmen des Nutzensbewertungsverfahren durch den GBA konterkariert die seit Jahren geforderten und durch die EMA umgesetzten Erleichterungen einer Zulassung von Medikamenten im Kindesalter durch explizite wissenschaftliche Extrapolation von Wirksamkeitsdaten aus Erwachsenenstudien. Wie die FDA hat auch die EMA verstanden, dass es in Bezug auf ASM keinerlei Hinweise auf eine abweichende Wirksamkeit bei Kindern gegenüber Erwachsenen gibt. Daher fordert die EMA bei einem entsprechenden Wirksamkeitsnachweis im Rahmen randomisierter, Placebo-kontrollierter Studien bei Erwachsenen keine weiteren Placebo-kontrollierten Studien bei Kindern. Notwendig für die Zulassung sind dann neben validen Daten zur Pharmakokinetik bei Kindern "nur" noch Sicherheitsdaten, wie sie aus einarmigen Studien suffizient zu gewinnen sind. Wie schon bei den vorangehenden AMNOG-Verfahren zu neu bei Kindern	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zugelassenen ASM stellen wir als Fachgesellschaften fest, dass die Kriterien des Nutzenbewertungsverfahrens diese absolute sinnvolle Vorgehensweise nicht zu einer Vermeidung unnötig die Kinder belastender Studien beitragen. Im vorliegenden Fall wird das Vorgehen besonders schwer nachvollziehbar, da selbst in dieser Altersgruppe nicht zugelassene Arzneimittel wie Oxcarbazepin, Eslicarbazepinacetat oder Gabapentin als Vergleichsmedikamente vorgeschlagen werden unter dem Hinweis, dass es hierfür Empfehlungen durch Leitlinien und/oder Experten gäbe. Für Oxcarbazepin und Gabapentin scheiterten die Wirksamkeitsnachweise im Rahmen Placebo-kontrollierter randomisierter Studien und für Eslicarbazepinacetat gibt es keine verfügbaren Daten. Bislang hatten wir als Fachgesellschaften den Eindruck, dass Expertenmeinungen keine Rolle in der Beurteilung durch das IQWiG spielten. Andere vorgeschlagene Vergleichstherapien haben gerade in dieser Altersgruppe vonseiten der Verträglichkeit Schwächen: So kommt es unter Topiramat gerade bei Kindern in mindestens 15% der Fälle zu kognitiven Störwirkungen und bei Levetiracetam ist von einer Rate von mindestens 20% der behandelten Kinder mit psychotropen Störwirkungen wie Unruhe, Impulsivität bis hin zu Aggressivität zu rechnen. Lamotrigin kann aufgrund der (bei Kindern besonders) hohen Gefahr idiosynkratischer Reaktionen nur sehr langsam eindosiert werden. Da gerade in dieser Altersgruppe die Anfallslast häufig sehr hoch ist und Auswirkungen auf die Entwicklung zu befürchten sind, halten wir dieses ASM für keine adäquate Vergleichstherapie, wie man sie im Rahmen von Studien unbedenklich einsetzen sollte. Die folgende, kurze tabellarische	Insgesamt ist die Evidenzlage für die Behandlung von Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahren mit Epilepsie und fokalen Anfällen stark limitiert. Nach Aussage der klinischen Experten werden in Deutschland primär die Wirkstoffe Eslicarbazepin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam und Oxcarbazepin aufgrund der besseren Verträglichkeit im Vergleich zu älteren, eher nebenwirkungsreichen Arzneimitteln wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Valproinsäure bei Kindern mit fokalen Anfällen eingesetzt. Darüber hinaus liegen Empfehlungen zu Topiramat und Gabapentin aus einer amerikanischen Leitlinie vor, die sich auf Studien stützen, in denen die Altersgruppe des vorliegenden Anwendungsgebiets mit umfasst ist. Die Wirkstoffe Eslicarbazepin, Gabapentin und Oxcarbazepin sind in der vorliegenden Indikation erst zur Behandlung von Kindern ab 6 Jahren zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
Experteneinschätzung der in der Indikation und Altersgruppe zugelassenen ASM soll darstellen, dass die Auswahl eines geeigneten ASM individuellen Kriterien folgt und daher ein so rasch wie Brivaracetam einsetzbares und beurteilbares ASM eine begrüßenswerte weitere Alternative darstellte: ASM zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle ab 2 Jahre: <table border="1" data-bbox="203 635 1115 1388"> <tr> <td></td><td>Kritische Besonderheiten</td></tr> <tr> <td>Carbamazepin</td><td>Starke Induktion CYP450, in höherer Dosis sedierend, Epoxid-bildend</td></tr> <tr> <td>Clobazam</td><td>Bei Kindern gehäuft Effekte auf Verhalten und Vigilanz</td></tr> <tr> <td>Lamotrigin</td><td>Hohe Allergiegefahr und nur langsame Eindosierung möglich</td></tr> <tr> <td>Levetiracetam</td><td>Verhaltensstörung bei etwa 20%</td></tr> <tr> <td>Phenytoin</td><td>Nicht-lineare Kinetik, Langzeittoxizität, starke Induktion CYP450</td></tr> <tr> <td>Phenobarbital</td><td>IQ-Minderung, Langzeittoxizität, Induktion CYP450</td></tr> <tr> <td>Primidon</td><td>IQ-Minderung, Langzeittoxizität, Induktion CYP450</td></tr> </table>		Kritische Besonderheiten	Carbamazepin	Starke Induktion CYP450, in höherer Dosis sedierend, Epoxid-bildend	Clobazam	Bei Kindern gehäuft Effekte auf Verhalten und Vigilanz	Lamotrigin	Hohe Allergiegefahr und nur langsame Eindosierung möglich	Levetiracetam	Verhaltensstörung bei etwa 20%	Phenytoin	Nicht-lineare Kinetik, Langzeittoxizität, starke Induktion CYP450	Phenobarbital	IQ-Minderung, Langzeittoxizität, Induktion CYP450	Primidon	IQ-Minderung, Langzeittoxizität, Induktion CYP450	
	Kritische Besonderheiten																
Carbamazepin	Starke Induktion CYP450, in höherer Dosis sedierend, Epoxid-bildend																
Clobazam	Bei Kindern gehäuft Effekte auf Verhalten und Vigilanz																
Lamotrigin	Hohe Allergiegefahr und nur langsame Eindosierung möglich																
Levetiracetam	Verhaltensstörung bei etwa 20%																
Phenytoin	Nicht-lineare Kinetik, Langzeittoxizität, starke Induktion CYP450																
Phenobarbital	IQ-Minderung, Langzeittoxizität, Induktion CYP450																
Primidon	IQ-Minderung, Langzeittoxizität, Induktion CYP450																

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Topiramat	Hohes Risiko kognitiver Störwirkungen (mind. 15%)		
	Valproat	Potenziell kritische Organstörwirkungen (Hepatopathie, Pankeratitis, Gerinnungsstörungen, aplastische Anämie, Agranulozytose, Thrombopenie), in höheren Dosierungen negative kognitive Effekte.		

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.5 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.06.2022
Stellungnahme zu	Brivaracetam (Briviact)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2022 eine Nutzenbewertung zu Brivaracetam (Briviact) von UCB Pharma GmbH veröffentlicht. Brivaracetam wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie. Die Bewertung bezieht sich auf das neue pädiatrische Anwendungsgebiet der Kinder zwischen 2 bis < 4 Jahren. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte einarmige Zulassungsstudie wurde nicht herangezogen. Der Hersteller beansprucht im Dossier hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerO: „Die	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung Festzustellen ist, dass mit Brivaracetam wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Die Vorgehensweise steht damit nicht nur im Widerspruch zur Zulassungsbehörde, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keinerlei Beachtung. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.	Für die Patientengruppe der Kinder von 2 bis < 4 Jahre legt der pharmazeutische Unternehmer die 1-armige Studie N01266 vor. Diese ermöglicht keinen direkten Vergleich von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem entsprechen nur 4 Patientinnen und Patienten der Studie N01266 bezüglich Alter und Anfallsart dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam zur Behandlung von Kindern im Alter von 2 bis < 4 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie daher legt der pharmazeutische Unternehmer somit keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Brivaracetam

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Juli 2022

von 12:00 Uhr bis 12:27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **UCB Pharma GmbH**:

Frau Dr. Dehmlow

Herr Dr. Elshoff

Herr Dr. Brunnert

Frau Dr. Balkaya

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und die Gesellschaft für Neuropädiatrie (NGP)**:

Herr PD Dr. Bast

Angemeldeter Teilnehmender für das **Universitätsklinikum Frankfurt**:

Herr Prof. Dr. Strzelczyk

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Mehlig

Frau Stern

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Diesen Montag ist wieder Anhörungstag. Wir beschäftigen uns mit der Erweiterung des Anwendungsgebietes von Brivaracetam, und zwar mit der Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern ab 2 bis unter 4 Jahre. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 18. Mai dieses Jahres. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer UCB, die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie und die Gesellschaft für Neuropädiatrie, Herr Professor Dr. Strzelczyk als Vertreter des Epilepsiezentrum Frankfurt, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und Eisai GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für UCB sind Frau Dr. Dehmlow, Herr Dr. Elshoff, Herr Dr. Brunnert und Frau Dr. Balkaya zugeschaltet, für die DGfE und die GNP Herr Privatdozent Dr. Bast, vom Uniklinikum Frankfurt Herr Professor Dr. Strzelczyk, vom vfa Herr Bussilliat sowie von Eisai Herr Mehlig und Frau Stern. Ist noch jemand eingeloggt, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst UCB die Möglichkeit geben, in das Dossier kurz einzuführen und zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Dehmlow, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Dehmlow (UCB): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns über die Möglichkeit, mit Ihnen zur Erweiterung des Anwendungsgebietes von Brivaracetam zu sprechen. Zunächst möchte ich Ihnen kurz das Team von UCB vorstellen. Frau Dr. Sonja Balkaya verantwortet im Team für medizinische Nutzenbewertung die Indikation Epilepsie. Herr Dr. Marcus Brunnert ist heute Ihr Ansprechpartner für Fragen zur Statistik. Herr Dr. Jan-Peer Elshoff ist für das pädiatrische Studienprogramm von Brivaracetam verantwortlich. Mein Name ist Dr. Carola Dehmlow; ich leite bei UCB die Nutzenbewertung.

Seit nunmehr 30 Jahren beschäftigen wir von UCB uns mit der Erforschung und Entwicklung von neuen Therapieoptionen zur Behandlung der Epilepsie. Mit Brivaracetam sind wir in dieser Indikation bereits zum dritten Mal in einem Anhörungsverfahren. Heute sprechen wir über die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf die sehr vulnerable Patientenpopulation der Kinder zwischen 2 und 4 Jahren mit fokalen Anfällen. Wenn Sie als Eltern eines zweijährigen Kindes die Diagnose einer fokalen Epilepsie erhalten, dann ist für Sie und Ihre Familie von einem Tag auf den anderen alles anders. Dies trifft vor allem dann zu, wenn es sich bei der Epilepsie Ihres Kindes um eine schwer behandelbare Epilepsie handelt. Alles, was Sie sich für Ihr Kind gewünscht haben oder was Sie ihm mitgeben wollten, wird auf einen Schlag infrage gestellt. Sie beschäftigen sich damit, ob die Epilepsie die Entwicklung Ihres Kindes beeinträchtigen wird, ob es auf eine Regelschule gehen wird oder ob es von anderen Kindern ausgegrenzt werden wird. All diese Fragen haben Sie im Kopf, und Sie geraten in eine Endlosschleife: Arzt besuchen, Arzt und Medikament wechseln, Klinikaufenthalt. Sie werden im Verlauf der Erkrankung nicht nur das Problem haben, dass Ihr Kind drei oder vier Anfälle im Monat hat, Sie werden das Problem haben, dass ein Anfall zu jeder einzelnen Minute des Tages ohne Vorwarnung auftreten kann, zum Beispiel auf dem Schulweg oder beim Schwimmen. In dieser Situation, die für Kinder, Eltern sowie Ärztinnen und Ärzte, aber auch für das Personal in Kindergärten oder Schulen eine enorme Herausforderung darstellt, ist es zwingend notwendig, den Betroffenen alles an die Hand zu geben, damit diese Kinder ein möglichst normales, freies und selbstbestimmtes Leben führen können.

Leider kann bei einem Teil dieser sehr jungen Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie immer noch keine ausreichende Anfallskontrolle bei guter Verträglichkeit erreicht werden. Die Belastung der Kinder und der Eltern durch die Epilepsie ist jedoch gerade in dieser

Altersgruppe besonders hoch. Aufgrund des Mangels an zugelassenen und zugleich gut wirksamen und gut verträglichen Therapieoptionen setzt die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt auch nicht zugelassene Antikonvulsiva ein, weil diese den individuellen Bedürfnissen des Kindes durchaus besser gerecht werden können als eine zugelassene Alternative. Dies ist jedoch eine absolut inakzeptable Situation, da die Off-Label-Behandlung, die Behandlung dieser Kinder mit nicht zugelassenen Therapieoptionen, Unsicherheiten bezüglich der angemessenen Dosierung sowie der Verträglichkeit mit sich bringt. Hier wird der Mehrwert einer Zulassung deutlich. Brivaracetam hat mit der Zulassung für diese Patientenpopulation den Nachweis seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit auch hier erbracht. Zudem zeigen sich bei Brivaracetam weitere Vorteile in der praktischen Anwendung bei Kindern. Brivaracetam ist mit anderen Arzneimitteltherapien gut kombinierbar. Das ist ein Aspekt, der für eine Zusatztherapie besonders relevant ist. Zudem wird die Behandlung mit Brivaracetam direkt im therapeutisch wirksamen Dosisbereich begonnen, sodass die Ärztin oder der Arzt sich schnell ein Urteil über den Erfolg der Therapie verschaffen und gegebenenfalls Anpassungen vornehmen kann. Auch liegt für Brivaracetam die für die Altersgruppe der Zwei- bis Vierjährigen so relevante Darreichungsform der Lösung zum Einnehmen vor. Es sind diese praktischen Aspekte, die einen Mehrwert in der Therapie dieser sehr jungen und schwer betroffenen Kinder und ihrer Familie liefern.

Selbstverständlich ist UCB klar, dass wir in diesem Verfahren die Anforderungen des AMNOG nicht vollumfänglich erfüllen können. Aufgrund der für die Kinderpopulation erteilten Zulassung und der gerade genannten praktischen Aspekte, die einen Mehrwert liefern, sieht UCB jedoch einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Wie bereits in vergangenen Verfahren dargelegt, ist die Epilepsitherapie eine patientenindividuelle Therapie. Wir sind noch weit davon entfernt, die Mechanismen der Erkrankung zu verstehen. Auch die Wirkmechanismen der Antikonvulsiva sind noch nicht vollständig geklärt. Wir haben zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht die Möglichkeit, vorherzusagen, wer auf ein bestimmtes Antikonvulsivum anspricht und wer nicht. Umso wichtiger ist es, der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt in dieser außerordentlich schwierigen Therapiesituation alle Möglichkeiten an die Hand zu geben, um den sehr jungen und schwer betroffenen Kindern und ihren Familien mit relevanten Therapieoptionen bestmöglich zu helfen.

Wir freuen uns nun auf eine spannende Diskussion und sehen sehr gerne Ihren Fragen entgegen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dehmlow, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Herrn Dr. Bast, und, sofern Ergänzungsbedarf besteht, an Herrn Professor Strzelczyk. Herr Bast, Sie haben für die DGfE und die GNP ausgeführt, dass aus Ihrer Sicht ein Evidenztransfer insoweit in Betracht käme, als Sie sagen: Es gibt keine Hinweise dafür, dass für ASM eine abweichende Wirksamkeit bei Kindern gegenüber Erwachsenen besteht. Sie führen aus, dass das bei der EMA eine Rolle gespielt hat. Hier hat man sich die Pharmakokinetik und – Sie setzen das in Anführungszeichen – „nur“ noch Sicherheitsdaten angeschaut. Vielleicht könnten Sie das ausführen und könnten uns zugleich ein Gefühl dafür geben, wie Sie den Stellenwert dieses Wirkstoffes in der konkreten Therapiesituation bei diesen doch sehr kleinen Kindern einschätzen. Dann hätten wir einen Ausgangspunkt, um zwei, drei Fragen zu stellen. Bitte schön.

Herr Dr. Bast (DGfE, GNP): Das mache ich sehr gerne, vielen Dank. – Meine Damen und Herren! Der eine Punkt, den ich ansprechen möchte, war schon bei den Sitzungen, an denen ich für die DGfE teilgenommen habe, Thema. Das ist die Frage, dass wir gesamtpolitisch im Zulassungsverfahren auseinanderdriften. FDA und EMA erlauben, Daten aus Erwachsenenstudien, die placebokontrolliert sind, zu extrapolieren und wir bei Kindern nur noch sicherheits- und pharmakokinetische Daten liefern müssen und keinen Wirksamkeitsnachweis mehr brauchen. Dann kommt ein neu zugelassenes Präparat auf den Markt oder eines mit einer Indikationserweiterung. Wir stehen dann später hier und diskutieren einen Zusatznutzen, der auf der Basis der Zulassungsstudien nie belegbar sein

kann. Es gibt nicht einmal eine parallelgruppenkontrollierte Studie für die Zulassung. Das macht es sehr mühsam, Daten beizubringen. Das ist für die Firmen mühsam – da habe ich keine Aktien –, es ist aber auch für uns mühsam, weil wir keine Head-to-Head-Vergleichsstudien in einem Jahr in dieser Altersgruppe durchführen könnten, selbst wenn es einen gäbe, der sagt: Ich gebe euch die Millionen, die ihr braucht. Es ist in dieser Altersgruppe bei seltenen Indikationen schlichtweg nicht möglich, in einem Jahr einen Head-to-Head-Vergleich mit irgendeiner anderen Substanz beizubringen.

Das ist der Grund, warum wir in unserer Stellungnahme betont haben, dass wir das als rückwärtsgewandt empfinden. Wir wollen Zulassungen für die Kinder haben, raus aus dem Off-Label-Loch. Das ist globalpolitisch möglich, aber in Deutschland scheitert es, wenn die Substanz auf dem Markt ist. Wir haben es erlebt, als Perampanel plötzlich nicht mehr da war. Das ist etwas, was wir fürchten.

Der Stellenwert von Brivaracetam ergibt sich sicherlich dadurch, dass es in aller Regel sehr gut verträglich ist, wechselwirkungsarm ist und ein rasch eindosierbares Medikament ist. Im Gegensatz zu Levetiracetam scheint es so zu sein – es gibt keine Daten für Unter-4-Jährige, aber für Erwachsene und Jugendliche –, dass die psychotrope Verträglichkeit besser als beim Levetiracetam ist. Das ist das molekular verwandte Vorgängermedikament. Das ist etwas, was uns sehr beschäftigt. Das kann man aber nicht belegen. Für Kinder unter 4 Jahren gibt es keine Daten, die das belegen. Das ist die Experteneinschätzung. Ich habe etwas süffisant geschrieben, dass ich mich über die Vorschläge der Vergleichssubstanzen gewundert habe. Es sind drei genannt worden, die für Kinder unter 4 Jahren nicht zugelassen sind. Es wird auf Expertenmeinungen verwiesen – auch ich veröffentliche, dass man in diesem Alter Oxcarbazepin geben darf –, ich hatte allerdings nicht den Eindruck, dass in der letzten Sitzung Expertenmeinungen die Macht hatten, Entscheidungen zu ändern.

Wir haben wenige zugelassene Alternativen. Ich habe in einer kurzen Tabelle, die wirklich unwissenschaftlich kurz ist – nicht alle hier sind Antikonvulsivaexperten –, die Knackpunkte der vorgeschlagenen und der zugelassenen Vergleichssubstanzen aufgeführt, warum wir der Meinung sind, dass Brivaracetam als rasch eindosierbares und wahrscheinlich sicheres Präparat noch einmal eine Rolle spielt. Levetiracetam und Brivaracetam sind molekular verwandt. Sie sind aber nicht identisch. Wir haben Ähnliches in der Carbamazepin-Gruppe, wo wir mit Oxcarbazepin, Eslicarbazepin modernere, dem Ziel des Natriumkanals näherkommende Varianten haben, und trotzdem unterscheiden sie sich. Wenn ein Patient auf das eine Medikament eine Störwirkung hat und wir auf ein Schwesterpräparat gehen, kann es sehr gut sein, dass die Störwirkung weg ist. Es kann sogar sein, dass, wenn man von einem Präparat auf ein anderes wechselt, wir eine höhere Effektivität sehen. Wir können nicht voraussagen – das hat die Mitarbeiterin von UCB auch angesprochen –, bei keinem unserer Patienten, selbst bei genetisch identischer Epilepsiegrundlage nicht, ob die eine oder die andere Substanz wirkt. Deshalb sind wir Anwender froh, wenn wir die Wahl haben und auf die Verträglichkeit schauen können. So haben wir eine höhere Chance, unsere Patienten ordentlich zu behandeln. – Danke für Ihre Zeit, dass ich das so sagen durfte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Bast. – Herr Strzelczyk.

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Uniklinik Frankfurt): Vielen Dank. – Thomas Bast hat schon fast alles gesagt. Ich möchte noch einen Punkt unterstreichen, der ganz wichtig ist. Wir benutzen in der Regel zuerst Levetiracetam, und wir sehen eine Häufigkeit an psychotropen Nebenwirkungen. Sie sind stärker prominent, je jünger das Kind oder der Patient ist. Das ist in Real-World-Daten gut gezeigt. Wir haben in Deutschland sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern untersucht, dass eine direkte Umstellung von Levetiracetam auf Brivaracetam circa 60 bis 70 Prozent der psychotropen Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit zurückgehen lässt. Das heißt, es ist ein sehr willkommenes Mittel, um ein besseres Nebenwirkungsprofil zu bekommen, wenn man Levetiracetam nicht verträgt.

Das Zweite ist – das kann man für die Kollegen aus der Pädiatrie nicht genug unterstreichen – , es ist das Wichtigste, dass es ab 2 Jahre zugelassen ist. Es ist absolut lobenswert, dass das jetzt gemacht wurde. Somit kann die Option, in der Regel Austausch gegen Levetiracetam, auch in dieser Altersgruppe genutzt werden. Es ist sicherlich ein Zusatznutzen der Therapie, dass man den psychotropen Nebenwirkungen von Levetiracetam begegnen kann. – Das von mir dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Eyding vom Medizinischen Dienst, bitte schön.

Herr Dr. Eyding: Guten Tag zusammen! Ich hätte eine Nachfrage bezüglich der Übertragung von Erwachsenen auf Kinder. Sie haben das in Ihrer Stellungnahme einfach so hingeschrieben, aber keine Quelle angegeben. Mich würde interessieren, was die Evidenzbasis dafür ist, die Extrapolation als allgemein zu akzeptieren anzusehen. Es ist ziemlich wichtig, das zu verstehen.

Herr Dr. Bast (DGfE, GNP): Das ist ein Versäumnis. Wir hatten bei den letzten beiden Verfahren die Quellen angegeben. Auch mir ist aufgefallen, dass wir diesen Part nicht angegeben haben. Es gibt ihn, und ich kann ihn gern zur Verfügung stellen. Die Evidenz war so ausreichend, dass EMA und FDA das Verfahren der Zulassung darauf basierend geändert haben. Anfallsupprimierende Medikamente werden wir sie in Zukunft nennen, ASM. Es gibt kein einziges Beispiel, wo diese Substanzen in der Altersgruppe über 4 Jahre gescheitert wären. Für die Jüngeren habe ich die Beispiele da. Das Gabapentin ist aufgeführt. Aber das war wahrscheinlich ein Studiendesignproblem. Es gibt die Stellungnahmen, es gibt die Fachartikel dazu. Sie sind in der von uns eher knapp gehaltenen Stellungnahme nicht aufgeführt. Ich kann Ihnen diese Liste sehr gerne zukommen lassen. Es tut mir sehr leid, dass das gefehlt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bast. – Herr Eyding, okay?

Herr Dr. Eyding: Danke, ja. Das muss man sich dann anschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – IQWiG? – Frau Nink.

Frau Nink: Es ist weniger eine Frage denn eine Anmerkung. In der einarmigen Studie, die vorgelegen hat, gibt es vier Kinder in der betroffenen Altersgruppe. Das wollte ich zur Kenntnis geben, unabhängig von der Diskussion, ob vergleichende Studien möglich sind oder nicht. Dieser Einschätzung sind wir schon. In der hier vorliegenden Studie waren tatsächlich nur vier Kinder in dieser Altersgruppe eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe das auch gesehen. Wir hatten insgesamt 256 Patientinnen und Patienten. Bei mir sind auch nur vier aufgeploppt. – Der pU meldet sich dazu. Wer möchte für UCB sprechen?

Herr Dr. Elshoff (UCB): Ich möchte dazu kurz kommentieren. In der Tat sind aufgrund der vorgegebenen Methodik nur vier Patienten in der dossierrelevanten Population. Wenn man sich auf die Zulassung zurückzieht, muss man feststellen, dass für die Zulassung, wenn wir uns die Verträglichkeit und die Pharmakokinetik anschauen, trotzdem das gesamte Kollektiv von 257 Patienten angeschaut wird. Die Effektivität wird von Erwachsenen herunterextrapoliert, wie das Herr Bast schon dargelegt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Sie sprechen von 257 Patienten, mir liegt die Zahl 256 vor. An dem einen Patienten soll es nicht liegen. – Danke schön. – Herr Bast hat sich gemeldet.

Herr Dr. Bast (DGfE, GNP): Herr Dr. Eyding, überwiegend haben wir die Arbeiten von Olivier aus 2019 aus „British Journal of Clinical Pharmacology“ angeschaut. Es sind zwei Arbeiten. Sie gehen allgemein auf den Einsatz von Medikamenten in der Pädiatrie im Vergleich zu Erwachsenen ein. Das sind die Hauptreferenzen. Ich kann sie gerne zuschicken. Es tut mir leid, dass ich sie diesmal nicht aufgeführt habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Vielleicht können Sie kurz skizzieren, worauf es beruht, dass man die Übertragung in diesen Arbeiten vornimmt. Das wäre interessant zu hören. Offensichtlich haben wir das schon einmal diskutiert. Sorry, dass ich das nicht mehr auf dem Schirm habe. Dann machen wir es jetzt noch einmal. Vielleicht können Sie dazu Stellung beziehen, wie das gemacht worden ist.

Herr Dr. Bast (DGfE, GNP): Ich bin kein Pharmakologieexperte – das muss man ganz klar sagen –, ich bin Kinderarzt. Es geht darum, dass die Mechanismen der Krankheitsentstehung oder der Symptomentstehung bei den Kleinen identisch sind. Wir haben keine Hinweise, dass bei der Pathogenese und der Pathophysiologie Unterschiede wären, sondern dass sich die Unterschiede auf die reine Pharmakokinetik, also Verarbeitung, Stoffwechsel, beziehen – das weiß jeder –, zum Beispiel das Cytochrom-P450-System, das aktiver ist, und auf das Nebenwirkungsprofil, wo wir bei den kleinen Kindern ganz andere Störwirkungen haben. An der Ursache der Erkrankung und an den Medikamenten, die ansetzen, ist kein Unterschied bei jüngeren Patienten im Vergleich zu Erwachsenen, sodass angenommen wird, dass die Wirksamkeit identisch ist. Das ist mit zahlreichen Beispielen belegt. Für die Epilepsie haben wir genau diese Situation auch. Wir wissen es auch aus den Off-Label-Einsätzen. Wir müssen leider oft Medikamente so einsetzen, dass wir keinen Hinweis haben, dass sie nicht wirken. Aber wie gesagt, ich bin kein Pharmakologe. Da erwischen Sie mich – ich war jetzt schon rot, dass ich es nicht einmal zitiert habe – auf meinem Klinikerfuß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hier liegt der große Vorteil, dass wir digital tagen. Man hat die Röte nicht gesehen. Ich glaube, wir haben das bei Vigabatrin schon einmal diskutiert.

Herr Dr. Bast (DGfE, GNP): Bei Perampanel war das auch. 2020/21 haben wir drei Sitzungen zu Antikonvulsiva gehabt. Da war das schon Thema gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, zufrieden?

Herr Dr. Eyding: Noch nicht ganz. Es stellt sich die Frage: Welche Studien stecken dahinter, das zu tun? Sind das reine Plausibilitätsüberlegungen, die sich auf die Pharmakologie stützen, oder gibt es klinische Studien, die das in irgendeiner Form an einem Beispiel exemplifiziert haben, dass es tatsächlich keine Unterschiede macht? Wir müssen es nicht in extenso weiterführen. Mich interessierte einfach die Evidenzgrundlage, wie valide das ist oder ob es am Ende für einen EBMLer eher die Abwesenheit von Evidenz ist, also die Evidenz der Abwesenheit der Unterschiede. Das ist aus unserer Sicht schon ein relevanter Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Strzelczyk.

Herr Prof. Dr. Strzelczyk (Uniklinik Frankfurt): Professor Bast hat die Arbeiten von Olivier angeführt. Es gibt mehrere unterstützende Publikationen der International League against Epilepsy unter Alexis Arzimanoglou, dass für mehrere Medikamente sozusagen postuliert wurde, dass die Übertragbarkeit besteht. Da ist das Pharmakokinetische, das einzige, was nachgefordert wurde, angegeben. Das wurde von der EMA so akzeptiert, auch von der FDA. Eigentlich sind wir sehr froh, dass es in der Epileptologie so geht, dass wir die Erweiterung nach unten bekommen. Aber pharmakologisch werden wir Ihnen diese Frage natürlich nicht hinreichend beantworten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich der pharmazeutische Unternehmer UCB noch einmal gemeldet. Bitte.

Herr Dr. Elshoff (UCB): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte gerne einen Kommentar zu der Frage von Herrn Eyding bringen. Es gibt zwei Arbeiten von Pellock, die ich Ihnen gerne zur Verfügung stellen kann, die sich mit der Thematik der Extrapolierbarkeit der Wirksamkeit intensiv beschäftigen. Hier werden verschiedene Studien von Erwachsenen und Kindern in der Indikation Epilepsie miteinander verglichen. Die Konklusion daraus ist, dass die Ergebnisse der Erwachsenen bei Kindern immer bestätigt werden können. Es gibt allerdings – ich glaube, das

war die Arbeit, die Herr Strzelczyk gerade von Arzimanoglou zitiert hat – Hinweise darauf, dass es auf zellulärer Ebene keine Unterschiede in der Erkrankung gibt. Es gibt vielleicht Unterschiede in der Symptomatik, weil die Verdrahtung noch eine andere ist und sich in Entwicklung befindet. Aber letzten Endes ist das Krankheitsbild das gleiche. – Das kann ich Ihnen gerne zuschicken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Elshoff. – Gibt es weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Bast.

Herr Dr. Bast (DGfE, GNP): In der Stellungnahme zum Perampanel vom letzten Jahr sind alle Quellen aufgeführt. Die Arzimanoglou-Arbeit „Pediatric Drug“, 2018, ist die wichtigste, die genau diese Untersuchung gemacht hat. Diese Protokolle sind öffentlich, Herr Dr. Eyding: Perampanel letztes Jahr, Zusatznutzen bei den Kindern, da sind genau diese Arbeiten aufgeführt. Dadurch, dass wir es seitdem schon dreimal hatten, habe ich es wirklich nicht vorbereitet und habe es nicht auf der Pfanne, das akut abzurufen.

Herr Dr. Eyding: Die Zitate finde ich auf Ihren Stellungnahmen? Die haben Sie wahrscheinlich auf Ihrer Seite öffentlich.

Herr Dr. Bast (DGfE, GNP): Genau.

Herr Dr. Eyding: Alles klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Keine. Die entscheidende Frage ist: Geht der Evidenztransfer, oder geht er nicht? Wir haben jetzt darüber diskutiert. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen.

Frau Dr. Dehmlow (UCB): Vielen Dank, Herr Hecken. – Wir bedanken uns für die angeregte Diskussion, die wir zusammen geführt haben. Wie eingangs dargelegt, verändert die Diagnose einer fokalen Epilepsie bei einem Kleinkind die Welt der betroffenen Familie auf einen Schlag vollständig. Unser Ziel ist es, mit Brivaracetam eine weitere zugelassene, wirksame und verträgliche relevante Therapieoption für diese vulnerable Patientenpopulation zur Verfügung zu stellen. Hierzu haben wir ein pädiatrisches Studienprogramm aufgelegt, das ethischen und regulatorischen Vorgaben folgt. Wir sind zuversichtlich, dass wir im Rahmen des Dossiers, der schriftlichen Stellungnahme und der heutigen Anhörung die Relevanz dieser Therapieoption deutlich machen konnten.

Dieses in der Anzahl der betroffenen Kinder so kleine Verfahren ist daher ein sehr wichtiges, natürlich für die betroffenen Kinder und Familien, aber auch für Sie und für uns. Denn das Signal muss sein, dass das Erreichen einer Zulassung für Kinder einen Mehrwert liefert, der gesehen und gewürdigt wird. Lassen Sie uns daher gemeinsam einen Weg finden, wie wir dies im AMNOG-Verfahren umsetzen und diese relevante Therapieoption zur Verfügung stellen können.

Hiermit möchten wir schließen und bedanken uns ganz herzlich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an die Kliniker, an den pharmazeutischen Unternehmer, die uns hier Rede und Antwort gestanden haben! Wir werden das selbstverständlich in unsere Erwägungen einbeziehen, was hier diskutiert und vorgetragen worden ist.

Damit schließe ich die Anhörung und wünsche den Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:27 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-094 Brivaracetam

Stand: Mai 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Brivaracetam (2021-B-094) Zur Zusatzbehandlung fokaler Epilepsie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse in ähnlichem Anwendungsgebiet

- Beschluss zu Perampanel vom 06.11.2014 und 17.05.2018
- Beschluss zu Brivaracetam vom 04.08.2016
- Beschluss zu Brivaracetam vom 17.01.2019
- Beschluss zu Vigabatrin vom 19.12.2019

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brivaracetam ATC Code Briviact®	Geplantes neues Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung Kindern ab 1 Monat bis 4 Jahren mit Epilepsie.“
Valproinsäure N03AG01 z.B. Convulex® 300 und 500mg magensaftresisten te Kapsel	Zur Behandlung von: – Generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen, – fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen- und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen. <i>Hinweis:</i> Bei Kleinkindern sind valproinsäurehaltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel erster Wahl; Convulex sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden. Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder ab 3 Monaten.
Vigabatrin N03AG04 Sabitril®	In Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden. In FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Neugeborene, Kinder und Jugendliche.
Lamotrigin N03AX09 z.B. Lamotrigin acis 25, 50, 100 und 200 mg Tabletten	Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren – Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie bei Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. – Monotherapie typischer Absencen.
Topiramat N03AX11 z.B. Topamax® 25, 50, 100 und 200	Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren , Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

mg Filmtabletten	oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut Syndrom assoziiert sind.
Levetiracetam N03AX14 Kepra®	Indiziert zur Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
Carbamazepin N03AF01 z.B. Timonil®	Epilepsie – generalisierte tonisch-klonische Anfälle – partielle Anfälle (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder ab unter 1 Jahr , Timonil® sollte zur Behandlung der Epilepsie bevorzugt allein (Monotherapie) angewendet werden.)
Primidon N03AA03 z.B. Primidon Holsten 250 mg Tabletten	Partielle Anfälle mit und ohne Generalisation zu tonisch-klonischen Anfällen, primär generalisierende tonisch-klonische Anfälle, Absencen, myoklonische Anfälle des Jugendlichen. (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder ab 6 Monaten)
Phenytoin N03AB02 z.B. Phenhydantol®	Fokal eingeleitete generalisierende und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Grand mal) sowie einfache (z.B. Jackson Anfälle) und komplexe Partialanfälle (z.B. Temporallappenanfälle). Prophylaxe von Krampfanfällen, z.B. bei neurochirurgischen Eingriffen. Neurogene Schmerzzustände vom Typ des Tic-douloureux und andere zentrale oder periphere neurogene Schmerzzustände, wenn andere Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren oder nicht durchführbar sind. (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen bereits für Kinder unter 6 Jahren)
Clobazam N05BA09 Clobazam Syri Pharma® 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen	Clobazam Syri Pharma® kann bei Epilepsie bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren als Zusatzmedikation angewendet werden, wenn die Standardbehandlung mit einem oder mehreren Antikonvulsiva fehlgeschlagen ist. Zur Behandlung von einfacher oder komplexer partieller Epilepsie mit oder ohne sekundäre Generalisierung und zur Behandlung aller Arten von generalisierter Epilepsie (tonisch-klonisch, myoklonisch, Absencen).

Quellen: AMiCE-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-094 (Brivaracetam)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 25. Mai 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	11
3.3 Systematische Reviews	21
3.4 Leitlinien.....	41
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	59
Referenzen	61

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
AED	Anti-epileptic drugs
ADR	Adverse drug reactions
ASM	Anti-seizure medication
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BECTS	Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes
BNFC	British National Formulary for Children
CBZ	Carbamazepine
CI	Confidence interval
CLB	Clobazam
DRE	Drug resistant epilepsy
ECTS	Epilepsy with Centrotemporal Spikes
ETS	Ethosuximide
ESL	Eslicarbazepine Acetate
FBM	Felbamate
FOS	Focal-onset seizures
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
GPT/GBP	Gabapentin
GTC	Generalized tonic–clonic
GVG	Vigabatrin
HLA-B	Human Leukocyte Antigen-B
HR	Hazard Ratio
ICTRP	Clinical Trials Registry Platform
ILAE	International League Against Epilepsy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LCM	Lacosamid
LTG	Lamotrigine
LEV	Levetiracetam
LoE	Level of Evidence
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHS	National Health Service

MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NZP	Nitrazepam
NOS	Newcastle–Ottawa scale
ORBIT	Outcome Reporting Bias in Trials
OR	Odds Ratio
OXC	Oxcarbazepine
PER	Perampanel
PGB	Pregabalin
PHT	Phenytoin
PLB	Placebo
QOL	Quality of life
RFN/RUF	Rufinamide
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
STM	Sulthiame
STP	Stiripentol
TEAE	Treatment emergent adverse events
TGB	Tiagabin
TPM	Topiramate
TR	Treatment-resistant
VGB	Vigabatril
VNS	Vagus nerve stimulator
VPA	Valproic acid
WHO	World Health Organization
ZNS	Zonisamide

1 Indikation

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung Kindern ab 1 Monat bis 4 Jahren mit Epilepsie.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Epilepsie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.04.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1132 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 21 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie vom NICE vom Mai 2021 [20] identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Desweiteren wurde die Vorgängerversion von Kanner 2018 [16] French 2004 [5] für die Auswertung herangezogen. Insgesamt ergab dies 23 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [11].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Januar 2019 - Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, Patienten ab 4 Jahren)

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Juli 2018):

Briviact® wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

Das neu zu bewertende Anwendungsgebiet umfasst die Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen von 4 bis <16 Jahren.

Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis <16 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung in der Zusatztherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin¹, Gabapentin², Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin², Perampanel³, Topiramat, Valproinsäure⁴, Zonisamid²

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

1 Zulassung für Kinder über 6 Jahre

2 Zulassung für Kinder ab 6 Jahren

3 Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren

4 Valproinsäure kommt für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis <16 Jahren aufgrund von potentiell auftretenden Leberschäden und der Teratogenität nicht regelhaft in Frage. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kann die Zusatzbehandlung mit Valproinsäure jedoch eine mögliche Option darstellen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [13].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Dezember 2019 - Vigabatrin

Anwendungsgebiet

Kigabeg wird angewendet bei Kindern im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre:

- zur Behandlung in Kombination mit anderen Antiepileptika für Patienten mit therapieresistenter partieller Epilepsie (fokale Anfälle) mit oder ohne sekundäre Generalisierung, wenn alle anderen geeigneten Arzneimittelkombinationen sich als unzureichend erwiesen haben oder nicht vertragen wurden.

Kinder ab 1 Monat bis unter 7 Jahre, mit therapieresistenter partieller Epilepsie (fokale Anfälle) mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen sich alle anderen geeigneten Arzneimittelkombinationen als unzureichend erwiesen haben oder nicht vertragen wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine patientenindividuelle Optimierung der antiepileptischen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2019 [6].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil A (Pregabalin) vom 22. November 2019

I.

In die Tabelle in Teil A der Anlage VII wird entsprechend der alphabetischen Reihenfolge folgende Zeile eingefügt:

Wirkstoff	Wirkstoffbasen im Verhältnis	austauschbare Darreichungsformen
„Pregabalin		Hartkapseln Tabletten“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am 15. März 2020 in Kraft.

G-BA, 2018 [12].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 - Perampanel (Neues Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 22.06.2015)

Anwendungsgebiet

Fycompa® wird angewendet als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ist:

Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramat, Clobazam

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. August 2016 - Brivaracetam

Anwendungsgebiet

Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz / Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Basis- und (den) Vorthherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2014 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. November 2014 - Perampanel

Anwendungsgebiet

Perampanel (Fycompa®) ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin¹ oder Gabapentin oder Lacosamid² oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin¹ oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis – und Vorthherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

¹ Für Erwachsene.

² Für Patienten ab 16 Jahren.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. Juli 2014 - Retigabin

Anwendungsgebiet

Retigabin (Trobalt®) ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.¹

¹ European Public Assessment Report (EPAR) – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhang I) von Trobalt® (Retigabin); Stand: Mai 2014; http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf; Zugriff am 17. Juni 2014.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin², Valproinsäure* oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

*Anmerkung: Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vorthherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hinblick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).

² Außer Handel; Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2014.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2012 [7].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Neuropsychologische Therapie vom 24. November 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 24. November 2011 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 20. Oktober 2011 (BAnz. 2012 S. 535), wie folgt zu ändern:

I.

In der Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ wird nach Nummer 18 die folgende Nummer 19 angefügt:

„19. Neuropsychologische Therapie

3.2 Cochrane Reviews

Bresnahan R et al., 2020 [2].

Oxcarbazepine add-on for drug-resistant focal epilepsy (Review)

Fragestellung

To assess the efficacy and tolerability of oxcarbazepine as an add-on treatment for people with drug-resistant focal epilepsy.

Methodik

Population:

- Adults and children with drug-resistant focal epilepsy, as defined by the International League Against Epilepsy (ILAE 2009). We included participants who had undergone other interventions to treat epilepsy, such as surgery, vagal nerve stimulation or ketogenic diet.

Intervention:

- The active treatment group received therapy with oxcarbazepine, in addition to their usual treatment.
- Oxcarbazepine (600 mg/d, 1200 mg/d, 2400 mg/d, 10 mg/kg/d, and 60 mg/kg/d)

Komparator:

- The control group received placebo, an alternative antiepileptic drug or a different dose of oxcarbazepine, in addition to their usual treatment.

Endpunkte:

- Primary outcomes (1) Median percentage seizure reduction per 28 days, (2) 50% or greater reduction in seizure frequency, (3) Adverse effects
- Secondary outcomes (1) Seizure freedom, (2) Treatment withdrawal, (3) Cognitive effects, (4) Quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

We ran the first searches for this review in July 2014. We ran subsequent searches in December 2016; and we ran the most recent searches on 24 September 2018, when we searched the following databases. There were no language restrictions.

1. Cochrane Register of Studies (CRS Web), which includes the Cochrane Epilepsy Group Specialized Register and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
2. MEDLINE (Ovid) 1946 to 21 September 2018
3. ClinicalTrials.gov using the search strategy set out in Appendix 3. 4. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool
- I² statistic and a Chi² test, where applicable, to assess statistical heterogeneity. We judged a Chi² P value of less than 0.10 or I² greater than 50% to indicate statistical heterogeneity.
- Reporting bias using the ORBIT matrix system.

- To examine publication bias, we searched for unpublished data. We also looked for small-study effects to establish the likelihood of publication bias.
- Where possible, we stratified subgroup analysis by type of control group, age group (adults or children), duration of treatment, and experimental treatment dose.
- We did not conduct any sensitivity analyses as part of this review.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- The 20 records related to six individual trials (Barcs 2000; Glauser 2000; Kraiprab 2005; Pina-Garza 2005; NCT00975715; French 2014). We extracted the data from these six studies and included them in the subsequent meta-analysis.
- The six included studies were all randomised, controlled trials with parallel group design. Four of the included studies were placebo-controlled (Barcs 2000; Glauser 2000; French 2014; NCT00975715); whilst two of the studies were alternative-dose-controlled (Kraiprab 2005; Pina-Garza 2005)

Charakteristika der Population:

Participants Randomised population ONC 600 mg/d: 169 ONC 1200 mg/d: 178 ONC 2400 mg/d: 174 PBO: 173 ITT population ONC 600 mg/d: 168 ONC 1200 mg/d: 177 ONC 2400 mg/d: 174 PBO: 173 Safety population ONC 600 mg/d: 168 ONC 1200 mg/d: 177 ONC 2400 mg/d: 174 PBO: 173 No. of participants excluded from analyses ONC 600 mg/d group: 1 ONC 1200 mg/d group: 1 Excluded due to premature discontinuation before taking any trial medication Age (mean and range) ≥ 15 to 65 years ONC 600 mg/d = 34.6 (15 to 65) ONC 1200 mg/d = 33.8 (16 to 64) ONC 2400 mg/d = 35.2 (15 to 66) PBO = 34.3 (15 to 65) Gender, male, n (%) ONC 600 mg/d = 86 (51.2) ONC 1200 mg/d = 80 (45.2)	Participants Randomised population ONC 1200 mg/d: 122 ONC 2400 mg/d: 123 PBO: 121 ITT population ONC 1200 mg/d: 109 ONC 2400 mg/d: 111 <i>Oscarbazepine add-on for drug-resistant focal epilepsy (Review)</i> Copyright © 2020 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. Cochrane Library Trusted evidence. Informed decisions. Better health. French 2014 (continued) PBO: 117 Safety population ONC 1200 mg/d: 122 ONC 2400 mg/d: 123 PBO: 121 No. of participants excluded from analyses ONC 1200 mg/d group: 13 ONC 2400 mg/d group: 11 PBO: 4 Excluded due to the absence of analyzable data. Age (mean ± SD) ≥ 15 to 65 years ONC 1200 mg/d = 39.1 (11.5) ONC 2400 mg/d = 38.5 (11.6) PBO = 39.1 (12.5) Gender, male, n (%) ONC 1200 mg/d = 71 (58.2) ONC 2400 mg/d = 64 (52.0) PBO = 67 (55.4) Types of seizure Focal onset seizures with or without secondary generalisation Seizure frequency during baseline (median) ONC 1200 mg/d = 6.0 ONC 2400 mg/d = 6.0 PBO = 7.0	Participants Randomised population ONC 30 to 46 mg/kg/d: 138 PBO: 129 ITT population ONC 30 to 46 mg/kg/d: 136 PBO: 128 Safety population ONC 30 to 46 mg/kg/d: 138 PBO: 129 No. of participants excluded from analyses ONC 30 to 46 mg/kg/d: 2 PBO: 1 Excluded due to premature discontinuation of treatment and absence of any seizure data Age (mean and range) ≥ 3 to 17 years ONC 30 to 46 mg/kg/d: 11 (3 to 17) PBO: 11 (3 to 17) Gender, male, n (%) ONC 30 to 46 mg/kg/d: 70 (51) PBO: 71 (55) <i>Oscarbazepine add-on for drug-resistant focal epilepsy (Review)</i> Copyright © 2020 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. Cochrane Library Trusted evidence. Informed decisions. Better health. Glauser 2000 (continued) Types of seizure: focal seizures (simple, complex, and focal seizures evolving to secondarily generalized seizures) Seizure frequency during baseline (median and range) ONC 30 to 46 mg/kg/d: 12 (3 to 1470) PBO: 13 (2 to 554)
---	---	--

Participants Randomized population ONC 1200 mg/d: 19 ONC 600 mg/d: 59 Per-protocol population (used for efficacy analysis) ONC 1200 mg/d: 17 ONC 600 mg/d: 18 Safety population ONC 1200 mg/d: 19 ONC 600 mg/d: 20 No. of participants excluded from analyses ONC 1200 mg/d: 2 ONC 600 mg/d: 2 Excluded due to loss during follow-up and discontinuation due to AEs Age (mean and range) 6.3 (5.0-7.5) years ONC 1200 mg/d: 31.7 ± 6.9	Participants Randomized population ONC 60 mg/mL: 48 PBO: 51 ITT population ONC 60 mg/mL: 47 PBO: 51 Safety population ONC 60 mg/mL: 47 PBO: 51 No. of participants excluded from analyses ONC 60 mg/mL: 1 Excluded due to not receiving study drug Age (mean ± SD) 6.4 (5.3-7.6) years ONC 60 mg/mL: 9.8 (2.91) PBO: 9.2 (2.83) Gender, male, n (%) ONC 60 mg/mL: 26 (54.2)	Participants Randomized population ONC 60 mg/kg/d: 64 ONC 10 mg/kg/d: 64 Modified ITT population ONC 60 mg/kg/d: 59 ONC 10 mg/kg/d: 57 Safety population ONC 60 mg/kg/d: 64 ONC 10 mg/kg/d: 64 No. of participants excluded from analyses ONC 60 mg/kg/d: 5 ONC 10 mg/kg/d: 7 Excluded due to having no video-EEG data available. Age 5.1 (month to 6 years) Gender, male, n (%) ONC 60 mg/kg/d: 38 (58)
--	--	--

Qualität der Studien:

- We judged that three of the included studies were at an unclear risk of bias overall (Glauser 2000; Kraiprab 2005; NCT00975715), and rated that the remaining three studies were at a high risk of bias (Barcs 2000; Pina-Garza 2005; French 2014).

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

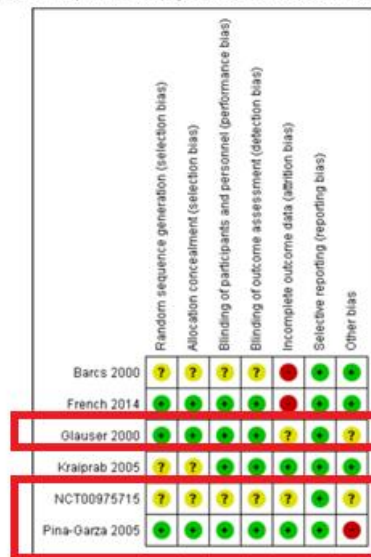
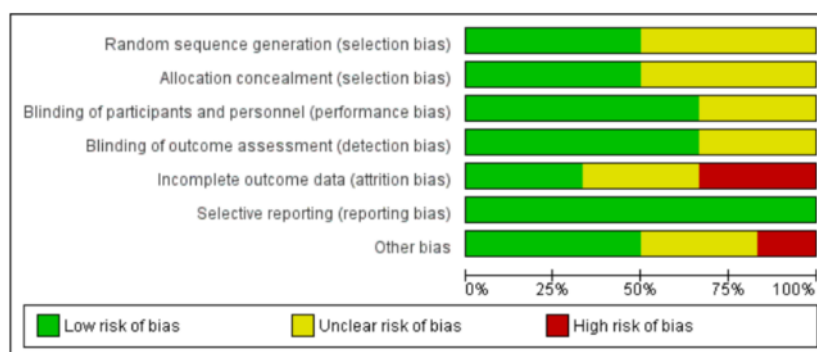


Figure 3. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI for efficacy outcomes and 99% CI for adverse effects)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with control	Risk with Oxcarbazepine				
Median percentage seizure reduction per 28 days Follow-up: 9 days to 26 weeks	The values reported ranged from 7.6% to 28.7% seizure reduction with 2 of the 3 studies specifically reporting percentage reductions of less than 10%. The median percentage seizure reduction for participants randomised to experimental oxcarbazepine treatment ranged from 26% to 83.3%. Importantly, for each study that described this outcome, the median percentage seizure reduction reported was consistently higher in experimental oxcarbazepine treatment group than in the control group.		-	1494 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a	Oxcarbazepine likely increases the median percentage seizure reduction per 28 days attained by participants.
50% or greater reduction in seizure frequency Follow-up: 9 days to 26 weeks	Study population 217 per 1000 390 per 1000 (275 to 555)		RR 1.80 (1.27 to 2.56)	1593 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{a,b}	Oxcarbazepine may increase the number of participants achieving a 50% or greater reduction in seizure frequency but we are uncertain.
Ataxia Follow-up: 9 days to 26 weeks	Study population 50 per 1000 128 per 1000 (43 to 380)		RR 2.54 (0.86 to 7.54)	1227 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^{a,b,d}	Oxcarbazepine likely increases the incidence of ataxia.
Hyponatraemia Follow-up: 9 days to 26 weeks	Study population[#] 0 per 558 5 per 1035		RR 2.53 (0.27 to 23.85)	1593 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^{a,c,d}	Oxcarbazepine likely increases the incidence of hyponatraemia.

Follow-up: 9 days to 26 weeks						
Somnolence Follow-up: 9 days to 26 weeks	Study population 120 per 1000 244 per 1000 (140 to 425)		RR 2.03 (1.17 to 3.54)	1593 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{a,b,c,d}	Oxcarbazepine may increase the incidence of somnolence but we are uncertain.
Seizure freedom Follow-up: 9 days to 26 weeks	Study population 36 per 1000 102 per 1000 (42 to 244)		RR 2.86 (1.19 to 6.87)	1494 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{a,b,c,d}	Oxcarbazepine may increase the incidence of seizure freedom amongst participants but we are uncertain.
Treatment withdrawal Follow-up: 9 days to 26 weeks	Study population 167 per 1000 292 per 1000 (240 to 355)		RR 1.75 (1.44 to 2.13)	1593 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a	Oxcarbazepine likely increases treatment withdrawal.

*The risk in the intervention group (and its 95% CI for efficacy outcomes, including treatment withdrawal, and 99% CI for adverse effects) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI for efficacy outcomes, including treatment withdrawal, and 99% CI for adverse effects).

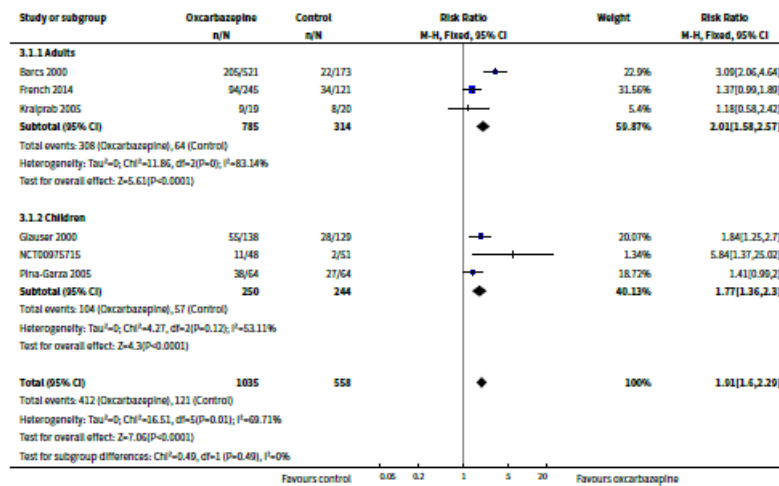
[#] For the adverse event, Hyponatraemia, we have reported the Number of events recorded per number of randomised participants rather than the Anticipated absolute effects. Under the circumstances, this measure was considered more informative.

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

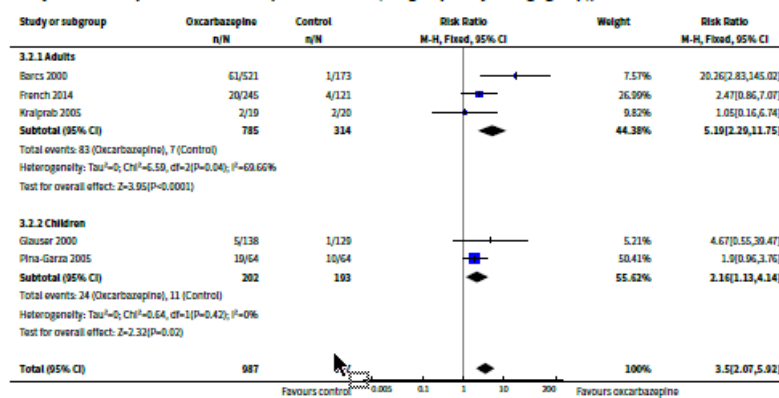
- **50% or greater reduction in seizure frequency:** Subgroup analysis stratified by the age of participants did not reveal a significant subgroup effect (P = 0.49).
- **Seizure freedom:** Subgroup analysis stratified by age of study population (P = 0.10) did not display a significant subgroup effect.

- **Treatment withdrawal:** Subgroup analysis stratified by the age of the clinical sample ($P = 0.29$) did not display a significant subgroup effects.

Analysis 3.1. Comparison 3 Oxcarbazepine vs. control (Subgroup analysis - Age group), Outcome 1 50% or greater reduction in seizure frequency.



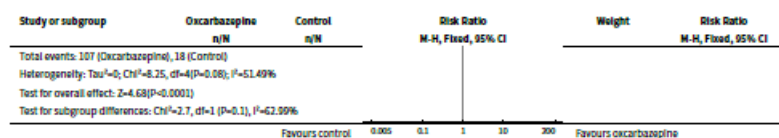
Analysis 3.2. Comparison 3 Oxcarbazepine vs. control (Subgroup analysis - Age group), Outcome 2 Seizure freedom.



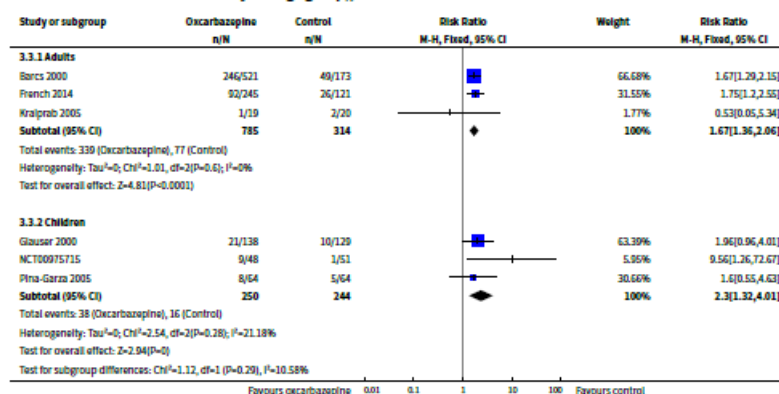
Oxcarbazepine add-on for drug-resistant focal epilepsy (Review)

Copyright © 2020 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

53



Analysis 3.3. Comparison 3 Oxcarbazepine vs. control (Subgroup analysis - Age group), Outcome 3 Treatment withdrawal.



Anmerkung/Fazit der Autoren

Oxcarbazepine might be effective at reducing seizure frequency when used as an add-on for drug-resistant focal epilepsy. The efficacy outcomes — 50% or greater seizure reduction and seizure freedom — were derived from low-certainty evidence. We are, therefore, uncertain whether the estimated effect size is representative of the true effect. In contrast, the evidence for median percentage seizure reduction and treatment withdrawal were of moderate certainty: thus, we are fairly certain of the effect estimates' reliability. Overall, we are unsure of the true efficacy of oxcarbazepine, but have concerns about its tolerability.

Mbizvo GK et al., 2020 [19].

Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy (Review)

Fragestellung

To evaluate the effectiveness of levetiracetam when used as an add-on treatment for people with drug-resistant focal epilepsy.

Methodik

Population:

- Participants had to meet all of the following criteria.
 - Any age, gender, and ethnic background
 - Experiencing drug-resistant focal epilepsy

Intervention:

- The active treatment group received treatment with levetiracetam in addition to conventional AED treatment.

Komparator:

- The control group received matched placebo in addition to conventional AED treatment.

Endpunkte:

- Primary outcomes: 1.) 50% or greater reduction in focal seizure frequency, 2.) Treatment withdrawal, 3.) Adverse effects.
- Secondary outcomes: 1.) Cognitive effects, 2.) Quality of life.

Recherche/Suchzeitraum:

- The first searches for the original review were in 2000. Subsequent searches were in September 2002, July 2005, January 2010, February 2011, April 2011, August 2012, March 2014, February 2015, March 2017, October 2017, and 26 November 2018. For the latest update, we searched the following databases. There were no language restrictions:
 - Cochrane Register of Studies (CRS Web, 26 November 2018)
 - MEDLINE (Ovid, 1946 to November 21, 2018)
 - ClinicalTrials.gov (26 November 2018)
 - WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP; apps.who.int/trialsearch/; 26 November 2018)
 - CRS Web includes the Cochrane Epilepsy Group Specialized
 - Register and the Cochrane Central Register of Controlled Trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Selection bias, Performance bias, Detection bias, Attrition bias, Reporting bias
- Statistical heterogeneity between trials was checked for each outcome using a Chi² test for heterogeneity and the I² statistic.
 - Subgroup analyses separating adult and paediatric trials.
- reporting biases:
 - We assessed the consistency of the measurements and outcomes planned by the original investigators during the trial with those reported within the published paper by comparing the trial protocols.
 - Where there were 10 or more studies for any comparison or outcome, we investigated the presence of publication bias by inspecting a funnel plot for asymmetry.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

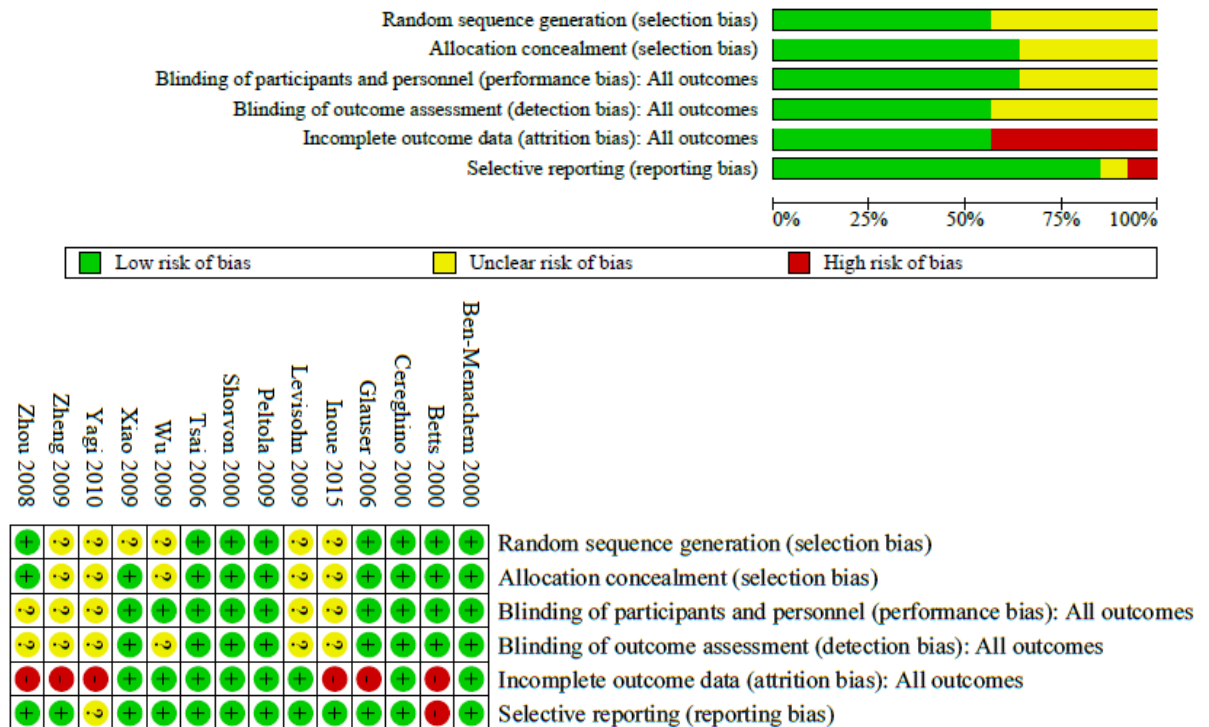
- This update included 14 trials (2455 participants), seven of which were published subsequent to the original 2001 review.
- Aside from one cross-over trial (Shorvon 2000), all trials were parallel design.

Charakteristika der Population:

- Participants were 296 children in two trials (**age range four to 16 years**) (Glauser 2006; Levisohn 2009). The remaining trials included 2159 adults aged over 16 years.

Qualität der Studien:

Figure 2. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each 'Risk of bias' item presented as percentages across all included studies (shown above).



Studienergebnisse:

Summary of findings 1. Levetiracetam compared to placebo for drug-resistant focal epilepsy

Levetiracetam compared to placebo for drug-resistant focal epilepsy						
Patient or population: drug-resistant focal epilepsy						
Setting: outpatients						
Intervention: levetiracetam						
Comparison: placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI) (99% CI for adverse events)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with levetiracetam				
50% or greater reduction in focal seizure frequency (responders) intention to treat – all doses	Study population		RR 2.37 (2.02 to 2.78)	2455 (14 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate a,b	The odds of response (50% reduction in seizure frequency) was increased by nearly 40% (OR 1.39, 95% CI 1.23 to 1.58) for each 1000 mg increase in dose of levetiracetam.
	172 per 1000	404 per 1000 (344 to 473)				
Treatment withdrawal – all doses	Study population		RR 1.11 (0.89 to 1.40)	2428 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High ^b	There was no effect on the odds of withdrawal of treatment (OR 0.99, 95% CI 0.85 to 1.15) for each 1000 mg increase in dose of levetiracetam.
	114 per 1000	127 per 1000 (101 to 160)				
Adverse effects: 5 most common adverse effects (any age) – somnolence	Study population		RR 1.62 (1.19 to 2.20)	2423 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^c	—
	97 per 1000	158 per 1000 (116 to 214)				
Adverse effects: 5 most common adverse effects (any age) – headache	Study population		RR 0.85 (0.60 to 1.21)	2423 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,c}	—
	87 per 1000	74 per 1000 (52 to 106)				
Adverse effects: 5 most common adverse effects (any age) – dizziness	Study population		RR 1.54 (0.99 to 2.42)	2423 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊕	—
	49 per 1000	76 per 1000 (49 to 119)			Moderate ^c	
Adverse effects: 5 most common adverse effects (any age) – fatigue (asthenia)	Study population		RR 1.53 (0.98 to 2.38)	2423 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^c	—
	45 per 1000	69 per 1000 (44 to 107)				
Adverse effects: 5 most common adverse effects (any age) – accidental injury	Study population		RR 0.72 (0.49 to 1.06)	2423 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,c}	—
	74 per 1000	53 per 1000 (36 to 78)				

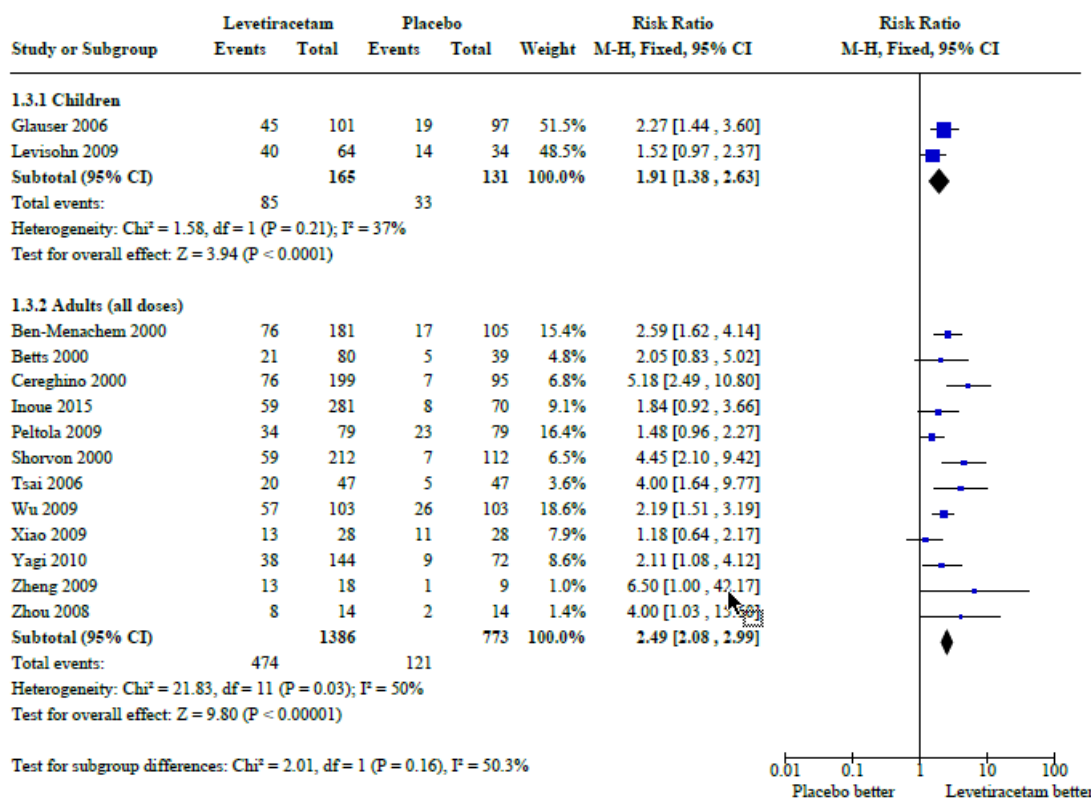
*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; OR: odds ratio; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio.

- **Subgroup analysis: adult trials compared to paediatric trials.**

For the two trials that recruited children, the results were sufficiently similar to be combined to give a pooled RR for 50% or greater reduction in seizure frequency of 1.91 (95% CI 1.38 to 2.63; $P < 0.0001$; $\text{Chi}^2 = 1.58$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.21$); $I^2 = 37\%$). 52% of children responded to levetiracetam (95% CI 44% to 59%), with a placebo response of 25% (95% CI 18% to 34%). Overall, there was no statistically significant difference in the results of trials recruiting adults (all levetiracetam doses) and trials recruiting children (test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 2.01$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.16$); $I^2 = 50.3\%$).

Analysis 1.3. Comparison 1: Levetiracetam versus placebo, Outcome 3: $\geq 50\%$ reduction in focal seizure frequency: (intention to treat): subgroup analysis by age



• **Behavioural adverse effects:**

- One trial provided outcome data for cognitive as well as behavioural and emotional effects in children (Levisohn 2009)
- Changes in behaviour were negligible in adults (1% affected; RR 1.79, 99% CI 0.59 to 5.41), but significant in children (23% affected; RR 1.90, 99% CI 1.16 to 3.11). Levetiracetam had a positive effect on some aspects of cognition and QoL in adults and worsened certain aspects of child behaviour.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, this review update finds that in both adults and children with drug-resistant focal epilepsy, levetiracetam added on to usual care is more effective than placebo at reducing seizure frequency, it is unlikely to be stopped by patients, and it has minimal adverse effects outside of potential worsening behaviour in children. These findings are unchanged from the previous review update in 2012. This review update contributes two key additional findings: 1. a 500 mg daily dose of levetiracetam is no more effective than placebo at reducing seizures; and 2. the odds of response (50% reduction in seizure frequency) are increased by nearly 40% for each 1000 mg increase in dose of levetiracetam.

It seems reasonable to continue the use of levetiracetam in both adults and children with drug-resistant focal epilepsy.

Kommentare zum Review

- Studien schließen keine Kinder <4 Jahre ein.

3.3 Systematische Reviews

Gerstl et al., 2021 [14].

A systematic review of seizure-freedom rates in patients with benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes receiving antiepileptic drugs

Fragestellung

To evaluate seizure remission rates in patients with benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS) receiving antiepileptic drugs.

Methodik

Die Studie wird ergänzend dargestellt erfüllt jedoch die methodischen Anforderungen nicht. Keine Qualitätsbeurteilung der Studien.

Population:

- Children and adolescents with a diagnosis of BECTS where anticonvulsive treatment was performed are included

Intervention/Komparator:

- 1 or several treatment arms as well as studies where a part of the children received placebo or no treatment

Endpunkte:

- Seizure-freedom rates
- Adverse events (drop-outs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Web of Science for studies published until May 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Keine Qualitätsbeurteilung vorgenommen

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- In the end, 19 publications met the inclusion criteria, 6 of which covered RCTs

Charakteristika der Population:

- Keine genaue Information zu Epilepsieform

TABLE 2. Randomized controlled trials

Author	Study Design	Medication	Seizure Freedom	Observation Period, mo	Mean Age, y
Kwon et al ¹⁴	RCT (blinded)	OXC (n = 13) Once daily (n = 4) Twice daily (n = 9) No treatment (n = 16)	OXC: 54% (n = 7) Once daily: 50% (n = 2) Twice daily: 56% (n = 5) No treatment: 50% (n = 8)	6	8.2 (SD, 2.3; 5–15)
Borggraeve et al ¹⁵	RCT (blinded)	STM (n = 21) LEV (n = 22)	STM: 91% (n = 19) LEV: 81% (n = 18) (not significant)	6	LEV: 8.7 (SD, 1.7; 6–12) STM: 9.0 (SD, 1.5; 6–12)
Rating et al ¹⁶	RCT (blinded)	STM (n = 31) Placebo (n = 35)	STM: 87% (n = 27) Placebo: 40% (n = 14)	6	All children: 8.3 (3–10) STM: 8.2 (3.9–10.7) Placebo: 8.4 (3.1–10.3)
Andrade et al ¹⁹	RCT (open)	CLB (n = 18) CBZ (n = 25)	CLB: 89% (n = 16) CBZ: 84% (n = 21)	24	7.7 (SD, 4.4; 5–12.1)
Coppola et al ¹⁷	RCT (open)	LEV (n = 21) OXC (n = 18)	LEV: 91% (n = 19) OXC: 72% (n = 13)	18.5	All children: 10.7 LEV: 10.5 (5–13) OXC: 8.4 (3.3–14)
Kang et al ¹⁸	RCT (open)	TPM (n = 45) CBZ (n = 43)	TPM: 69.6% (n = 31) CBZ: 70.0% (n = 30) (<i>P</i> = 0.968)	12	All children: 8.7 (5–15) TPM: 8.7 (SD, 1.9) CBZ: 8.7 (SD, 2.0)

TABLE 3. Non-randomized controlled trials

Year	Author	Study Design	N*	Medication	Seizure Freedom	Observation Period	Mean Age, y
2016	Liu et al ¹³	Prospective study	85	TPM 2 mg/kg nightly (n = 44) TPM daily 4 mg/kg (n = 41)	TPM nightly: 90.9% (n = 27) TPM daily: 92.5% (n = 27)	12 mo	Group A: 8.6 Group B: 7.9 All: 8.26
2014	Xiao et al ²⁰	Retrospective study	56	LEV (n = 33) VPA (n = 23)	LEV: 57.5% (n = 19; 6 Monate), 81.8% (n = 27; 12 Monate), 100% (n = 33; 18 Monate) VPA: 60.9% (n = 14; 6 Monate), 73.9% (n = 17; 12 Monate), 100% (n = 23; 18 Monate)	6, 12, and 18 mo (using data for 6 mo)	VPA: 8.6 LEV: 8.3 All children: 8.42
2012	Pavlou et al ²¹	Prospective study	55	CBZ/OXC (n = 24) VPA (n = 31)	CBZ/OXC: 71% (n = 17) VPA: 65% (n = 20)	12 or 24 Seizure freedom after 1 or 2 y; no further discrimination	7.5 (2.5–13)
2010	Stülpnagel et al ²²	Retrospective study	4	LEV (n = 4)	LEV: 50%	3 mo	10.6 (4–14)
2008	Wirrell et al ²³	Retrospective study	6	STM (n = 6)	STM: 100% (n = 6)	6 mo	9.1
2007	Kossof et al ²⁴	Retrospective study	6	LEV (n = 6)	LEV: 67% (n = 4)	6 mo	8.5 (4.6–11.2)
2007	Verotiti et al ²⁵	Retrospective study	21	1. LEV as initial monotherapy (n = 9); 2. LEV as monotherapy after conversion from another drug (n = 12)	1. LEV: 89% (n = 8) 2. LEV: 75% (n = 9)	12 mo	7.7 (SD, 4.4)

TABLE 3. (Continued)

Year	Author	Study Design	N*	Medication	Seizure Freedom	Observation Period	Mean Age, y
2005	Tzitoridou et al ²⁶	Prospective open trial	70	OXC (n = 70)	OXC: 53% (n = 37)	18 mo	8.4 (SD, 1.2; 5.2–11.6)
2004	Ben-Zeev et al ²⁷	Retrospective multicenter study	39	STM (n = 39)	STM: 74% (n = 29)	2–12 y	Range of 3–18
2003	Bello-Espinosa and Roberts ²⁸	Retrospective case series	3	LEV (n = 3)	LEV: 100% (n = 3)	3 mo (2000–2003)	6.83
2003	Engler et al ²⁹	Retrospective study	16	STM (n = 16)	STM: 63% (n = 10)	3–6 mo, 7–12 mo, 1–2 y, 2–3 y	7.1
2002	Kramer et al ⁶	Prospective open trial	56	STM (n = 18) CBZ (n = 38)	STM: 67% (n = 12) CBZ: 74% (n = 28) (not significant)	2 y	No age
1995	Gross-Selbeck ¹⁰	Retrospective analysis	42	STM (n = 17) CBZ (n = 16) PRM or PHE (n = 2) No treatment (n = 7)	STM: 88% (n = 17) CBZ: 56% (n = 16) PRM or PHE: 50% (n = 1) No treatment: 57% (n = 4)	1.5–11 y	No age

TABLE 1. Patient Counts From the RCTs

Study	Treatment 1		Treatment 2		Follow-up, mo
Borggraefe et al ¹⁵	Sulthiame	(n = 21)	Levetiracetam	(n = 22)	6
Rating et al ¹⁶	Sulthiame	(n = 31)	Placebo	(n = 35)	6
Coppola et al ¹⁷	Levetiracetam	(n = 21)	Oxcarbazepine	(n = 18)	18.5
Kwon et al ¹⁴	Oxcarbazepine	(n = 13)	No treatment	(n = 16)	6
Kang et al ¹⁸	Carbamazepine	(n = 43)	Topiramate	(n = 45)	12
Andrade et al ¹⁹	Carbamazepine	(n = 25)	Clobazam	(n = 18)	24

Qualität der Studien:

- Keine Qualitätsbeurteilung vorgenommen

Studienergebnisse:

- Seizure-freedom rates:

The seizure-freedom rates in those patients who did not receive any treatment respectively who were “treated” with placebo were significantly lower than those in the compound group of all patients receiving AEDs. Based on the treatment success rates, the patients receiving levetiracetam, sulthiame, and clobazam were aggregated into 1 group and compared with the children treated with oxcarbazepine, carbamazepine, or topiramate. The patients in the former group had a significantly higher success rate than those in the latter one.

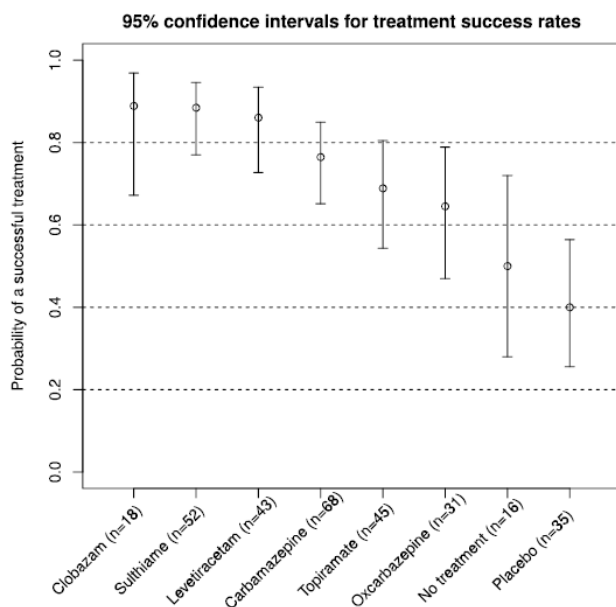


FIGURE 2. Seizure-freedom rates for the different treatment agents. A, Data from the RCTs. B, All available data.

TABLE 4. Results of Fisher Exact Test Comparing the Grouped Patients From the RCTs

Selection	<i>P</i>
Treatment vs no treatment/placebo	<0.0001
LEV/STM/CLB vs OXC/CBZ/TPM	0.0021

CBZ, carbamazepine; CLB, clobazam; LEV, levetiracetam; OXC, oxcarbazepine; STM, sulthiame; TPM, topiramate.

- Adverse events and drop outs:

TABLE 5. Dropouts Because of Adverse Effects in the RCTs, by Medication

	Dropouts	
Sulthiame	1.9%	(1/52)
Oxcarbazepine	3.2%	(1/31)
Clobazam	5.5%	(1/18)
Levetiracetam	14%	(6/43)
Carbamazepine	14%	(12/86)
Topiramate	29%	(13/45)
Total	12%	(34/275)

Anmerkung/Fazit der Autoren

As far as the low amount of available data permits those conclusions, the analyses performed here show that a treatment with sulthiame, clobazam, or levetiracetam leads to a both statistically and clinically significant higher degree of seizure freedom in children with BECTS when compared with oxcarbazepine, carbamazepine, and topiramate. The

adverse effects profile of the former treatment agents appears to be favorable with the lowest incidence of therapy-limiting adverse effects reported in the use of sulthiame.

Kommentare zum Review

- Die Studie wird ergänzend dargestellt erfüllt jedoch die methodischen Anforderungen nicht. Keine Qualitätsbeurteilung der Studien.

Widjaja et al., 2020 [23].

Seizure outcome of pediatric epilepsy surgery: Systematic review and meta-analyses

Fragestellung

This systematic review and meta-analyses assessed seizure outcome following pediatric epilepsy surgery

The aim of this systematic review and meta-analysis was to estimate effects on seizure outcomes following pediatric epilepsy surgery, including long-term seizure outcome and seizure outcome by different surgery locations, pathologies, nonlesional epilepsy, and incomplete resection in children with DRE.

Methodik

Population:

- The population included children with DRE undergoing epilepsy surgery.

Intervention:

- Resective epilepsy surgery

Komparator:

- Medical therapy with AEDs

Endpunkte:

- The outcome was seizure freedom on follow-up at 12 months or longer.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases were searched systematically (on November 9, 2017)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale was used to assess the quality of observational studies.
- The quality of RCT was assessed using the Cochrane risk-of-bias tool.
- Sensitivitätsanalyse

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- All studies were observational studies, except for 1 RCT. There were 244 (95%) retrospective studies and 11 (4%) controlled studies. *(Hier fehlen zwei Studien)*

Charakteristika der Population:

Heterogene Pathologien

Table 1 Meta-analyses for seizure-free outcome for mixed pathologies and surgery locations, surgery locations, pathologies, and nonlesional epilepsy

	No. of studies	Total no. of seizure-free	Total no. of patients	Seizure-free percentage (95% CI)	p Value	I ²
Pathologies						
Tumor	42	932	1,170	79.8% (74.8%–84.0%)	<0.001	66.3
Malformations of cortical development	40	780	1,379	57.1% (52.8%–61.2%)	0.001	53.4
Mesial temporal sclerosis	15	268	348	77.9% (68.5%–85.1%)	<0.001	60.2
Encephalomalacia	13	187	337	60.8% (49.7%–70.8%)	0.055	68.2
Rasmussen encephalitis	10	125	174	71.7% (58.3%–82.1%)	0.002	55.0
Hemimegalencephaly	6	52	88	59.4% (47.0%–70.8%)	0.135	17.9
Hypothalamic hamartoma	4	31	68	45.9% (30.7%–61.9%)	0.621	35.0
Tuberous sclerosis	18	188	344	55.0% (48.8%–61.6%)	0.115	10.6
Nonlesional epilepsy	19	266	523	51.5% (44.1%–58.8%)	0.697	55.9

Abbreviation: CI = confidence interval.

*Included 1 randomized controlled trial; no. = number.

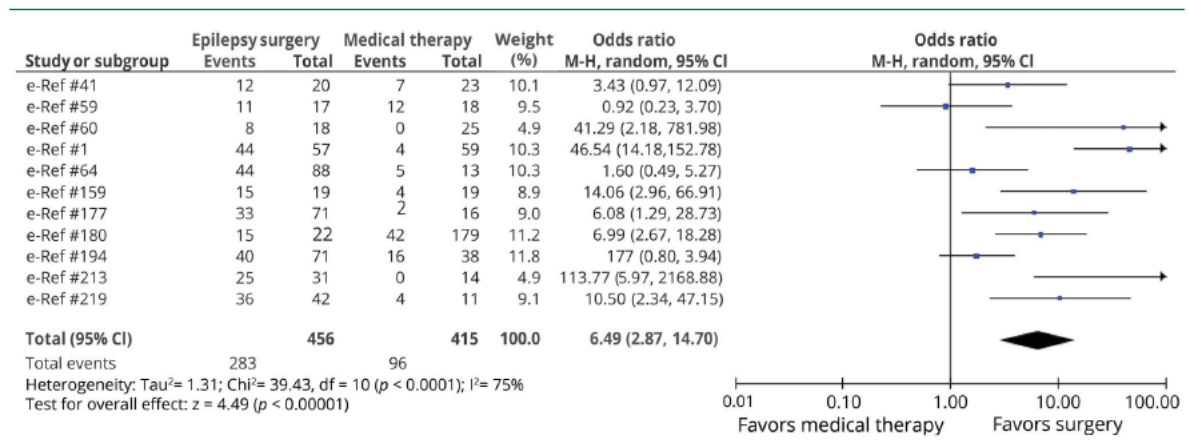
Qualität der Studien:

- Quality of observational studies, the mean score for selection was 3.0 stars (SD 0.2), for comparability was 1.2 stars (SD 0.8), for outcome was 2.6 stars (SD 0.6), and the mean total score was 6.8 stars (SD 1.0). The studies were on average considered as good quality because a selection score of 3 or 4 stars, a comparability score of 1 or 2 stars, and an outcome score of 2 or 3 stars were considered as good.
- For the quality of RCT, the risks of selection bias related to randomized sequence or allocation concealment, reporting bias, performance bias, detection bias, attrition bias, and other bias were low.

Studienergebnisse:

- 11 studies compared epilepsy surgery with medical therapy, with a total of 456 patients in the surgical group and 415 patients in the medical group, and the range of follow-up was 1–13.5 years.
- The odds of seizure-free outcome were higher for surgery compared with medical therapy (OR = 6.49 [95% CI: 2.87–14.70], $p < 0.001$) (figure 2).
- The funnel plot showed evidence of publication bias, with fewer studies on the right of the funnel plot with smaller effect size. The observed effect size (OR = 6.49) was higher than the imputed effect size (OR = 3.11) if there were more studies on the right of the funnel plot.

Figure 2 Forest plot from meta-analysis comparing surgery (n = 456) with medical therapy (n = 415), showing higher odds for seizure-free outcome after surgery compared with medical therapy



Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, the findings from this systematic review and meta-analyses support the benefits of epilepsy surgery in children with DRE compared with medical therapy. This study demonstrated the nuance of pediatric epilepsy surgery outcomes based on surgery locations, pathologies, nonlesional epilepsy, and incomplete resection. The findings suggest that epilepsy surgery should be the treatment of choice among children with focal DRE who are eligible for surgery, particularly those with lesional epilepsy, such as tumor and mesial temporal sclerosis, where seizure freedom could be achieved in greater than 70% of patients.

Kommentare zum Review

- Sehr heterogene Pathologien in zugrundeliegenden Studien

Cao Y et al., 2019 [3].

Efficacy and safety of Levetiracetam as adjunctive treatment in children with focal onset seizures: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of levetiracetam (LEV) as adjunctive treatment in children (0–18 years) with focal-onset seizures (FOS) with a larger dataset.

Methodik

Population:

- children (0–18 years) with partial epilepsy, of any gender, ethnicity, and seizure severity

Intervention:

- LEV in addition to conventional AEDs treatment (LEV group)

Komparator:

- placebo in addition to conventional AEDs treatment (placebo group)

Endpunkte:

- 50% responder rate, seizure freedom rate, median percentage reduction rate, treatment-emergent adverse event, withdrawal rate

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (Medline), Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, US NIH Clinical Trials Registry (<http://www.clinicaltrials.gov>), last search was performed in January 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool and Methodological index for non-randomized studies (MINORS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 31 articles (1763 patients): 18 prospective self-controlled studies and 13 retrospective studies
 - 3 RCTs (Glauser et al., 2006; Levisohn et al., 2009; Pina-Garza et al., 2009)

Charakteristika der Population:

- characteristics of the included studies summarized in Supplementary 1

Table 1: Characteristics of prospective studies

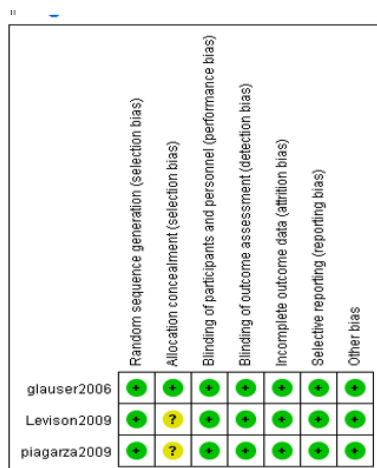
References	Trial design	NO. ITT	Age (years)	baseline drug
Glauser et al. 2002 (Glauser et al., 2002c)	MC, P, OL, NC	23	6-12y	CBZ, LTG, VPA, TPM, FEM, GBM, PRM
Wheless et al. 2002 (Wheless and Ng, 2002a)	OL, P, NC	25	≤16y	NR
Grosso et al. 2005 (Grosso et al., 2005)	MC, P, NC	53	6m-16y	VPA, CBZ, VBA, TPM, CPM, LTG, PBA, DAP
Lagae et al. 2003 (Lagae et al., 2003a) ENREF 32	OL, P	10	6m-14y	VPA, GVG, LTG, BZP, TOP, GBP, CBZ, TGB, PB, PHT
Lagae et al. 2005 (Lagae et al., 2005)	P, NC	31	6m-16y	NR
Callenbach et al. 2008 (Callenbach et al., 2008)	P, MC, OL, NC	31	4-16y	NR
Tonekaboni et al. 2010 (Tonekaboni et al., 2010)	P, NC	8	≤16y	BZP, PB, PRM, TOP, VPA, LTG, CBZ, VGB, GBP, OBP, EOM, PHT

Continue table 1¶

References□	Trial design□	NO.¶ ITT□	Age¶ (years)□	baseline drug□
Kanemura et al. 2013 (Kanemura et al., 2013b)□	P, NC□	48□	16m-18y□	NR□
Chhun et al. 2011 (Chhun et al., 2011)□	P, OL, NC□	36□	6m-15y□	VPA, LTG, CBZ, VBA, TPM□
Posar et al. 2014 (Posar et al., 2014)□	P, OL, NC□	8□	6y-16y□	VPA, ESM, LTG□
Delgado et al. 2012 (Schiemann-Delgado et al., 2012)□	P, MC, OL, NC, E□	103□	4-16y□	OCBZ, CBZ, LTG, VPA, TPM□
Pina Garza et al. 2010 (Piña-Garza et al., 2010)□	P, OL, MC, E□	152□	1m-4y□	PB, VPA, TPM, OCBZ, DZP, CZP, VBA, CBZ, LTG□
Fountain et al. 2007 (Fountain et al., 2007a)□	P, OL, MC, PM□	21□	4-12y□	CBZ, VPA□
Iwasaki 2015 (Iwasaki et al., 2015a)□	P, OL□	24□	0.7-16.7y□	CBZ, PBA, ZAM, CZP, CBM, GBP, TPM, LTG□

Qualität der Studien:

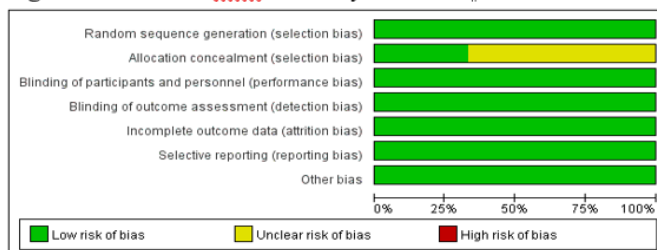
- RCTs: low risk



Caption

Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

Figure 1 'Risk of bias' summary for RCTs¶



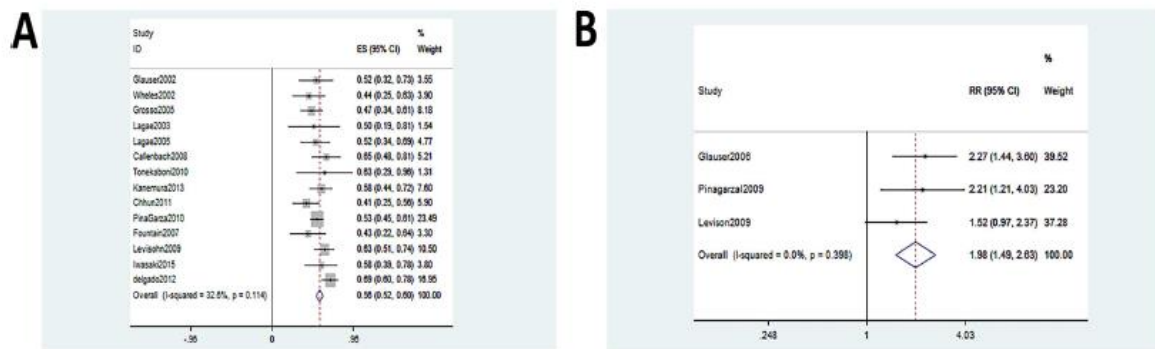
Caption

Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

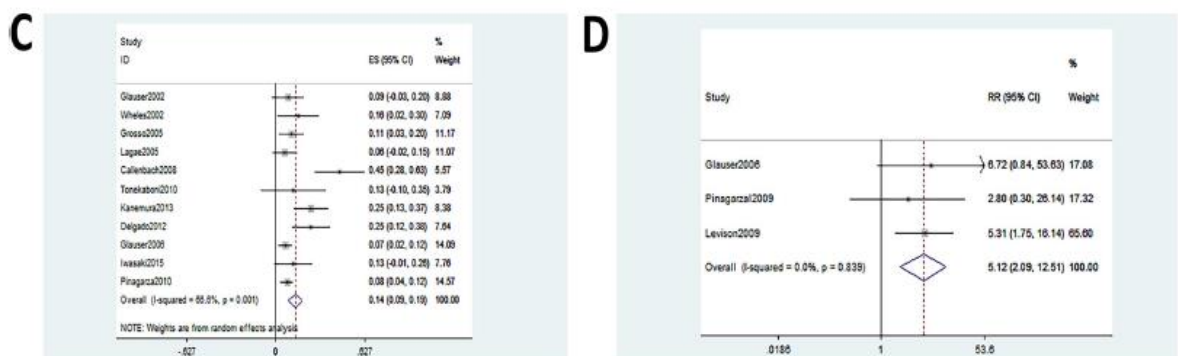
Figure 2 'Risk of bias' graph for RC

Studienergebnisse (nur RCTs):

- **50% responder rate:** 412 patients (LEV, n=225; placebo, n=187), no statistically significant heterogeneity, Fixed-effect model RR=1.98 (95% CI: 1.49–2.63), LEV group significantly more effective than placebo group (Fig. 2B)
- The fixed-effect model was adopted, showing the ORR was 56% (95% CI: 52%–60%) for the 50% responder rate (Fig. 2A).



- **seizure freedom rate:** LEV, n=250; placebo, n=212; no statistically significant heterogeneity, fixed-effect model RR=5.12 (95% CI: 2.09–12.51), LEV group significantly more effective than placebo group (Fig. 2D)



- **median percentage reduction rate:**
 - The chi2 test indicates statistically significant heterogeneity between trials (chi2 = 96.16, I2=95.8%, p=0.000), and a random-effects model was adopted. The ORR was 55% (95% CI: 31%–79%) in the pooled analysis for overall median percentage reduction rate (Fig. 2E).
 - A sensitivity analysis was performed, one prospective self-controlled study was removed, and indicated a slight decrease in the rate of the median percentage reduction rate with a pooled ORR of 55% (95% CI: 31%–79%). 568 patients (LEV=298; placebo=260) from head-to-head trials were included in meta-analysis. The chi2 test showed no statistically significant heterogeneity between trials, (chi2 = 2.64, I2 = 0.0%, p=0.451), and the fixed-effect model was chosen. The overall RR was 3.19 (95% CI: 2.37–4.31) between these two groups (Fig. 2F).

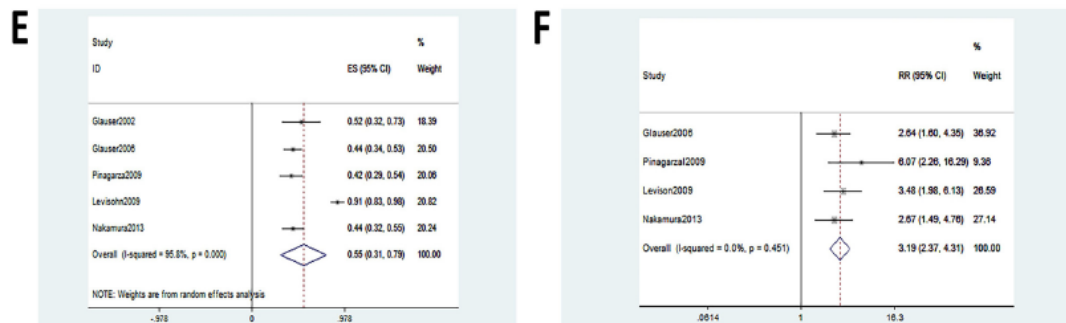


Fig. 2. Meta-analysis of the efficacy of add-on levetiracetam (LEV) in children with focal-onset seizures (FOS): (A) Overall response rate of the 50% responder for LEV group; (B) Risk ratio of the 50% responder for LEV group vs. placebo group; (C) Overall response rate of seizure freedom rate for LEV group vs. placebo group; (D) Risk ratio of seizure freedom rate for LEV group vs. placebo group; (E) Overall response rate of the median percentage reduction rate for LEV group; (F) Risk ratio of the median percentage reduction rate for LEV group vs. placebo group.

- **Treatment emergent adverse events (TEAE)** rate: RR=1.03 (95% CI: 0.93–1.13), favoring LEV treatment associated with a significant higher incidence of TEAEs
- **adverse drug reactions (ADR) related TEAE** rate: RR=1.45 (95% CI: 1.13–1.86), favoring LEV treatment associated with a significant higher incidence of TEAEs
- **withdrawal** rate and **ADR-related withdrawal** rate compared LEV group and placebo group, no statistically significant heterogeneity, no statistical significant differences

Anmerkung/Fazit der Autoren

The meta-analysis suggested that add-on LEV can significantly reduce seizure frequency and fairly tolerated compared to placebo.

Rosati et al., 2018 [22].

Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis

Fragestellung

To estimate the comparative efficacy among antiepileptic drugs in the pediatric population (0-18 years).

Methodik

Population:

- pediatric age (0-18 years)
- RCTs conducted on mixed populations were included only when the outcome efficacy was available for pediatric age or the mean age of patients enrolled was <18 years.

Intervention/Komparator:

22 antiepileptic drugs and placebo

- The molecules considered were adrenocorticotrophic hormone (ACTH), prednisolone, prednisone
- firstgeneration (carbamazepine [CBZ], clobazam [CLB], ethosuximide [ETS], nitrazepam [NZP], phenobarbital [PB], phenytoin [PHT], sulthiame [STM], valproic acid [VPA]),
- second-generation (felbamate [FBM], gabapentin

- [GPT], lamotrigine [LTG], levetiracetam [LEV], oxcarbazepine [OXC], topiramate [TPM], vigabatrin [GVG], zonisamide [ZNS])
- third-generation AEDs (perampanel [PER], rufinamide [RUF], stiripentol [STP]).

Endpunkte:

- Seizure freedom, when reported, or $\geq 50\%$ seizure reduction from baseline to the last evaluation was considered as the efficacy outcome. If necessary (inhomogeneous outcome data across studies), seizure freedom was used as a proxy of $\geq 50\%$ seizure reduction.

Recherche/Suchzeitraum:

- The NICE search strategy was updated in the Embase and MEDLINE databases up to February 24, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Study-level quality was assessed using the items reported in the Cochrane risk-of-bias tool (random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants, outcome assessment, incomplete data, and selective reporting).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 46 RCTs were included in the qualitative synthesis; 43 articles were analyzed for efficacy outcome
- The 46 studies enrolled 5652 individuals (aged from 0 months to 42 years) randomized to 22 AEDs or placebo (PLB), and followed for a minimum of 7 days to a maximum of 4 years (<1 year of follow-up in 39/46 studies).

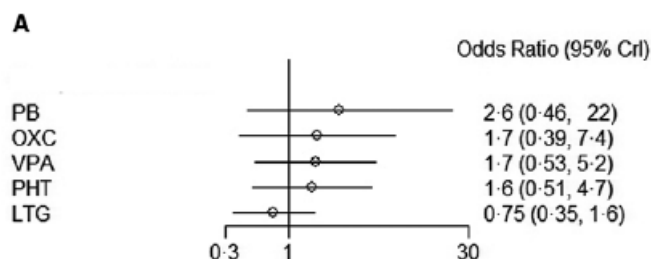
Charakteristika der Population:

- Six studies included newly diagnosed epilepsy with focal or generalized seizures, and 10 RCTs were conducted in refractory focal epilepsy. According to the syndromic classification, 2 RCTs were included on ECTS, 14 on infantile spasms–West syndrome, 6 on Lennox-Gastaut syndrome, 5 on childhood absence epilepsy and juvenile absence epilepsy, 1 on Dravet syndrome, and 2 on juvenile myoclonic epilepsy.

Qualität der Studien:

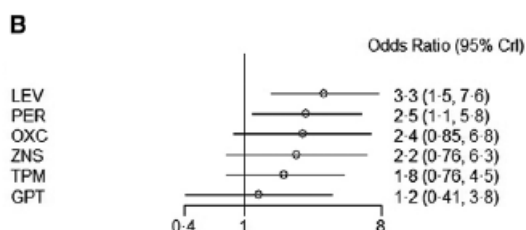
- Attrition bias was the most frequent bias observed (28 studies were judged to be high risk), followed by performance (19 studies), and detection bias (15 studies). Allocation concealment and random sequence generation were the more poorly reported domains, with 14 and 8 studies, respectively, being judged to have an unclear level of risk. Selective reporting or other quality domains were judged to have a low risk of bias.

Studienergebnisse:



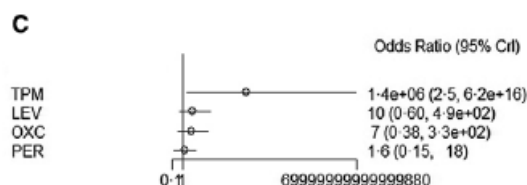
Forest plot of antiepileptic drugs compared to: carbamazepine in newly diagnosed focal epilepsy (seizure freedom outcome, A)

- Direct comparisons showed that all AEDs with the exception of TPM and GPT were more effective than PLB in terms of $\geq 50\%$ seizure reduction. Only LEV (OR = 3.3, 95% CrI = 1.3-7.6) and PER (OR = 2.5, 95% CrI = 1.1-5.8) were more effective compared to PLB in mixed comparisons (Figure B)



Forest plot of antiepileptic drugs compared to: PLB in refractory focal epilepsy ($\geq 50\%$ seizure reduction outcome, B)

- Considering seizure freedom outcome, none among the AEDs analyzed (TPM, LEV, OXC, and PER) was better than PLB in direct comparison, whereas in mixed comparisons only TPM showed a superiority compared to PLB (Figure C). No evidence of heterogeneity or inconsistency was found. Attrition bias was the most frequently observed bias



Forest plot of antiepileptic drugs compared to: PLB in refractory focal epilepsy (seizure freedom, C)

Anmerkung/Fazit der Autoren

The point estimates of carbamazepine and lamotrigine efficacy showed their superiority with respect to all comparator antiepileptic drugs for the treatment of newly diagnosed focal epilepsy. In refractory focal epilepsy, levetiracetam (odds ratio [OR] = 3.3, 95% credible interval [CrI] = 1.3-7.6) and perampanel (OR = 2.5, 95% CrI = 1.1-5.8) were more effective compared to placebo.

Kommentare zum Review

- 2 RCTs were included on ECTS, 14 on infantile spasms–West syndrome, 6 on Lennox-Gastaut syndrome, 5 on childhood absence epilepsy and juvenile absence epilepsy, 1 on Dravet syndrome, and 2 on juvenile myoclonic epilepsy

Maragos G et al., 2018 [18].

Quality of Life After Epilepsy Surgery in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

To estimate the quality of life (QOL) long-term outcomes after surgery for intractable epilepsy in pediatric patients.

Methodik

Population:

- Epilepsy surgery in pediatric patients (≤ 18 years old)

Intervention:

- Epilepsy surgery

Komparator:

- Medical controls (if any)

Endpunkte:

- Primary Outcome: Postoperative QOL
- Secondary outcomes: postoperative IQ and Engel score.

Recherche/Suchzeitraum:

- The PubMed bibliographical database and the Cochrane Library were screened for eligible studies on March 20, 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- For nonrandomized cohort studies, quality assessment was performed using the Newcastle–Ottawa scale (NOS), with a score of ≥ 6 denoting high quality.
- For case series, study quality was assessed with the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) tool. The NHLBI scale ranges from 1 to 9, with a score of 1-3 denoting poor quality, 4-6 fair, and 7-9 good quality
- Publication or small-study bias was assessed with funnel plots and Begg's tests.
- Between-study heterogeneity assessment was conducted using the Cochran Q statistic and I^2 . High heterogeneity was confirmed with a significance level of $P < .05$ and $I^2 \geq 50\%$.
- Sensitivity analysis

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 studies satisfied the predetermined search criteria and were included in this systematic review

Charakteristika der Population:

TABLE 1. Characteristics of Included Studies

Study	Study design	Surgical patients	Age, years, mean $\pm$ SD (range)	Surgery type, N	Quality of life questionnaire	Follow-up, months, mean $\pm$ SD (range)
Hosoyama et al, 2017 ²²	RC	85	<16	N/A	*	185 $\pm$ 60
Panigrahi et al, 2016 ¹¹	RC	21	0.9 to 5.1	VPH: 16, PIH: 5	QOLIE	24 to 27
Downes et al, 2015 ¹⁸	RC	14	6.2 $\pm$ 1.4	MST: 14	PedsQL	>18
Puka et al, 2015 ¹⁶	RC	71	12.3 $\pm$ 4.3	LES: 14, COR: 17, LOB: 40	QOLIE	81 $\pm$ 26
Chen et al, 2014 ⁹	RC	30	1.7 to 17	LES: 26	ABAS-II	N/A
Liang et al, 2014 ²⁶	PC	23	7.3 to 11.7	CAL: 23	QOLIE	24
Titus et al, 2013 ²³	RC	28	12.7 $\pm$ 2.6	MST: 1, PIH: 1, LES: 8, COR: 2, ATL: 11, LOB: 3, CAL: 2	QOLCE	12 $\pm$ 4
Liang et al, 2012 ²¹	RC	206	11.3 $\pm$ 2.4	LES: 89, ATL: 60, AHT: 11, LOB: 18, CAL: 28	QOLIE	60
Ciliberto et al, 2012 ¹⁷	RC	7	0.4 to 16.4	PIH: 7	QOLCE	24 to 64
Dagar et al, 2011 ¹²	RC	118	9.8 $\pm$ 4.3	ATL: 43; VPH: 35; LOB: 25; CAL: 5; VNS: 1	QOLIE	47 $\pm$ 23
Skirrow et al, 2011 ¹⁰	RC	42	13.3 $\pm$ 3.1	N/A	QOLIE	60 to 180
Mikati et al, 2010 ¹⁵	RC	19	12 $\pm$ 3.9	VPH: 2, ATL: 6, LOB: 11	QOLCE	46 $\pm$ 27
Mikati et al, 2008 ²⁰	RC	17	11.2 $\pm$ 1	ATL: 8, LOB: 9	QOLCE	29 $\pm$ 3
Griffiths et al, 2007 ¹³	RC	56	12.9 $\pm$ 4.6	VPH: 26, ATL: 17, LOB: 13	HARCES	N/A
Sabaz et al, 2006 ¹⁴	PC	35	6 to 18	N/A	QOLCE	18
van Empelen et al, 2005 ²⁴	PC	21	6.2 to 16.8	PIH: 6, ATL: 10, LES: 5	HAY-P	24
Keene et al, 1997 ¹⁹	RC	64	12.2 $\pm$ 4.8	PIH: 4, ATL: 44, LOB: 16	QOLIE	91 $\pm$ 46
Gilliam et al, 1997 ²⁵	RC	33	4 to 14	VPH: 3, ATL: 18, LOB: 12	CHQ	7 to 72

Abbreviations: RC, retrospective cohort; PC, prospective cohort; SD, standard deviation; MST, multiple subpial transection; VPH, vertical parasagittal hemispherotomy; PIH, lateral peri-insular functional hemispherotomy; LES, lesionectomy; COR, corticectomy; ATL, anterior temporal lobectomy; AHT, amygdalohippocampectomy; LOB, other lobectomy; CAL, anterior corpus callosotomy; VNS, vagal nerve stimulation; QOLIE, quality of life in epilepsy; QOLCE, quality of life in childhood epilepsy; PedsQL, pediatric quality of life; ABAS-II, adaptive behavior assessment system; HARCES, Hague restrictions in childhood epilepsy scale; HAY-P, How Are You Pediatric; CHQ, child health questionnaire; N, number of procedures; SD, standard deviation; N/A, not applicable.

*The authors used a questionnaire devised for the purposes of their study.

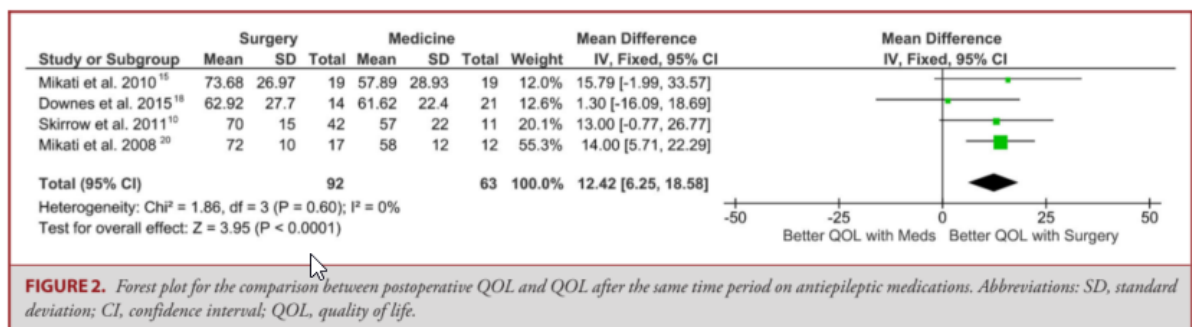
•

Qualität der Studien:

- Mean NHLBI score for the 12 case series included in this review was 7.0 ± 1.1 (high quality: 8 studies; fair quality: 4 studies). The mean NOS score for the 6 retrospective cohort studies was 6.8 ± 1.2 (high quality: 4 studies; fair quality: 2 studies).
- No significant publication bias was identified using funnel plots and Begg's tests for any of the analyses.

Studienergebnisse:

- **QOL:** I^2 of 0% ($P = .60$); The forest plot (Figure 2) showed that QOL was significantly better in surgically treated patients, compared to matched patients treated medically, and the pooled mean difference between the 2 groups was 12.42 (WMD: 12.42, 95% CI: 6.25-18.58, $P < .001$)



- **Intelligence Quotient:** $I^2 = 0\%$; The pooled mean difference in IQ was 1.61 (95% CI: 4.10-17.12, $P = .001$), which was statistically significant in favor of the surgically treated patients.

- **Odds for IQ improvement of 10 or more:** ($I^2 = 0\%$), The pooled odds ratio for IQ improvement was 9.51 (95% CI: 2.51-36.07, $P < .001$), which was statistically significant in favor of surgically treated patients.
- **Seizure Outcome:** $I^2 = 64\%$; The pooled odds ratio for seizure freedom was 6.17 (95% CI: 1.65-23.08, $P = .007$), which was found statistically significant in favor of surgical treatment.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Pediatric epilepsy surgery improves QOL in children with debilitating and medically recalcitrant seizures, likely due to higher postoperative seizure-freedom rates compared to medical management. Postoperative QOL outcomes were found to be better than both the preoperative state of each patient and matched medically managed controls.

Kommentare zum Review

- Keine Interessenskonflikte
- A number of studies did not report on all outcomes of interest; therefore, summary estimates were calculated based on available data.

Pindrik J et al., 2018 [21].

Preoperative evaluation and surgical management of infants and toddlers with drug-resistant epilepsy

Fragestellung

Despite perioperative risks, epilepsy surgery represents a legitimate curative or palliative treatment approach for children with drug-resistant epilepsy (DRE). Several factors characterizing infants and toddlers with DRE create unique challenges regarding optimal evaluation and management.

Methodik

Population:

- Children < 3 years of age undergoing surgical treatment of DER.

Intervention:

- surgery

Endpunkte:

- Seizure outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed database, the study team searched for articles published from January 1985 through May 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- All selected studies represented retrospective reviews, observational studies, and uncontrolled case series, representing low quality of evidence.

- Keine weitere Qualitätsbeurteilung vorgenommen

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 20 eligible studies were identified.
- All selected studies represented retrospective reviews, observational studies, and uncontrolled case series, representing low quality of evidence.
- The studies varied widely regarding number of patients, with a range of 5 to 116.

Charakteristika der Population:

- 465 individuals who underwent resective or disconnective surgery (18 studies, 444 individuals total) or vagus nerve stimulator (VNS) insertion (2 studies, 21 individuals total) (Tables 1 and 2).
- Among these studies, patient age at surgery ranged between 28 days and 36 months, with a mean of 16.8 months.

TABLE 1. Summary of reported series of intracranial epilepsy surgery in children under 3 years of age

Authors & Year	No. of Pts	Age at Surgery (mean)	Etiology	Surgical Operation
Duchowny et al., 1990	5	2–11 mos (7.3 mos)	Gliosis, 2 (40%); neoplasm, 1 (20%); TSC, 1 (20%); idiopathic, 1 (20%)	Multilobar resection, 1 (20%); lobar/focal resection, 3 (60%); palliative/focal resection, 1 (20%)
Chugani et al., 1993	20	6–33 mos (14.1 mos)	MCD, 11 (55%); gliosis, 4 (20%); hemimeg, 2 (10%); cystic malformation, 2 (10%); TSC, 1 (5%)	Hemispherotomy, 8 (40%); multilobar resection, 11 (55%); lobar/focal resection, 1 (5%)
Wyllie et al., 1996	12	2.5–29 mos (15.3 mos)	MCD, 5 (42%); neoplasm, 3 (25%); SWS, 3 (25%); hemimeg, 1 (8%)	Hemispherotomy, 5 (42%); multilobar resection, 2 (17%); lobar/focal resection, 5 (42%)
Duchowny et al., 1998	31	0.9–36 mos (18.3 mos)	MCD, 18 (58%); neoplasm, 6 (19%); SWS, 2 (6%); hemimeg, 1 (3%); TSC, 1 (3%); other, 3 (9%)	Hemispherotomy, 14 (45%); multilobar resection, 3 (10%); lobar/focal resection, 14 (45%)
Sugimoto et al., 1999	20	3–34 mos (15.3 mos)	MCD, 8 (35%); neoplasm, 3 (13%); SWS, 5 (22%); hemimeg, 3 (13%); peri-/postnatal infarction, 2 (9%); hippocampal sclerosis, 1 (4%); other, 1 (4%)	Hemispherotomy, 11 (48%); multilobar resection, 3 (13%); lobar/focal resection, 9 (39%)
Bittar et al., 2002	11	5–33 mos (15.0 mos)	Peri-/postnatal infarction, 3 (27%); neoplasm, 2 (18%); hemimeg, 2 (18%); MCD, 1 (9%); SWS, 1 (9%); TSC, 1 (9%); vascular malformations, 1 (9%); hippocampal sclerosis, 1 (9%)	Hemispherotomy, 7 (64%); lobar/focal resection, 4 (36%)
Kang et al., 2006	9	4–35 mos (19.5 mos)	MCD, 7 (78%); TSC, 2 (22%)	Lobar/focal resection, 6 (67%); functional disconnection, 3 (33%)
Battaglia et al., 2006	26	4–33 mos (8.5 mos)	MCD, 10 (38%); hemimeg, 7 (27%); neoplasm, 6 (23%); peri-/postnatal infarct, 2 (8%); SWS, 1 (4%)	Hemispherotomy, 7 (30%); multilobar resection, 8 (35%); lobar/focal resection, 8 (35%)
Loddenkemper et al., 2007	24	3–33 mos (14 mos)	MCD, 12 (50%); hemimeg, 7 (29%); SWS, 2 (8%); neoplasm, 2 (8%); TSC, 1 (4%)	Hemispherotomy, 14 (58%); multilobar resection, 6 (25%); lobar/focal resection, 4 (17%)

» CONTINUED FROM PAGE 3

TABLE 1. Summary of reported series of intracranial epilepsy surgery in children under 3 years of age

Authors & Year	No. of Pts	Age at Surgery (mean)	Etiology	Surgical Operation
Maton et al., 2008	13	6–33 mos (14 mos)	Neoplasm, 6 (46%); MCD, 4 (31%); peri-/postnatal infarction, 1 (8%); gliosis, 1 (8%); encephalitis, 1 (8%)	Lobar/focal resection, 13 (100%)
Steinbok et al., 2009	116	1–35 mos (15.8 mos)	MCD, 57 (49%); neoplasm, 22 (19%); SWS, 19 (16%); hemimeg, 8 (7%); peri-/postnatal infarction, 1 (1%); TSC, 1 (1%); gliosis, 1 (1%); other, 10 (9%); encephalitis, 1 (1%)	Hemispherotomy, 40 (34%); lesionectomy, 35 (30%); cortical resection, 33 (28%); temporal lobectomy, 7 (6%); corpus callosotomy, 1 (1%)
Gowda et al., 2010	15	1.5–6 mos (4 mos)	MCD, 8 (53%); hemimeg, 6 (40%); TSC, 1 (7%)	Hemispherectomy, 11 (73%); multilobar resection, 3 (20%); lobar/focal resection, 1 (7%)
Dunkley et al., 2011	42	3–36 mos (20 mos)	MCD, 26 (62%); hemimeg, 5 (12%); SWS, 5 (12%); neoplasm, 2 (5%); peri-/postnatal infarction, 1 (2%); TSC, 1 (2%); hippocampal sclerosis, 1 (2%)	Hemispherotomy, 27 (23%); multilobar resection, 4 (3%); lobar/focal resection, 11 (9%)
Iwatani et al., 2012	6	5–26 mos (15.5 mos)	MCD, 4 (66%); hemimeg, 1 (17%); PVL, 1 (17%)	Hemispherotomy, 2 (33%); cortical resection, 2 (50%); multilobar dissection, 1 (17%); corpus callosotomy, 1 (33%)
Ramantani et al., 2013	30	5–33.5 mos (20 mos)	MCD, 18 (60%); hemimeg, 6 (20%); neoplasm, 3 (10%); peri-/postnatal infarction, 3 (10%)	Hemispherotomy, 16 (47%); multilobar resection, 7 (21%); lobar/focal resection, 11 (32%)
Kumar et al., 2015	25	11 days–11.5 mos (4.7 mos)	MCD, 10 (40%); hemimeg, 8 (32%); peri-/postnatal infarction, 2 (8%); neoplasm, 1 (4%); SWS, 1 (4%); TSC, 1 (4%); gliosis, 1 (4%); other, 1 (4%)	Hemispherotomy, 16 (64%); grid-based resection, 7 (28%); lobar/focal resection, 9 (36%)
Jenny et al., 2016	19	5–36 mos	MCD, 7 (37%); neoplasm, 3 (16%); hemimeg, 2 (11%); peri-/postnatal infarction, 1 (5%); SWS, 1 (5%); TSC, 3 (16%); hippocampal sclerosis, 1 (5%); hamartoma, 1 (5%)	Hemispherotomy, 4 (21%); lobar/focal resection, 15 (79%)

» CONTINUED FROM PAGE 4

TABLE 1. Summary of reported series of intracranial epilepsy surgery in children under 3 years of age

Authors & Year	No. of Pts	Age at Surgery (mean)	Etiology	Surgical Operation
Gröppel et al., 2018	20	3–32 mos (16.2 mos)	MCD, 10 (50%); peri-/postnatal infarction, 5 (25%); neoplasm, 2 (10%); SWS, 2 (10%); gliosis, 1 (5%)	Hemispherotomy, 11 (55%); lobar/focal resection, 9 (45%)
Combined total	444	28 days–36 mos (16.8 mos)	MCD, 220 (50%); neoplasm, 62 (14%); SWS, 41 (9%); hemimeg, 59 (13%); peri-/postnatal infarction, 22 (5%); TSC, 14 (3%); gliosis, 10 (2%); cystic malformations, 2 (<1%); vascular malformations, 1 (<1%); hippocampal sclerosis, 4 (1%); other, 18 (4%)	Hemispherotomy, 186 (42%); multilobar resection, 50 (11%); lobar/focal resection, 200 (45%); corpus callosotomy, 4 (1%)

Qualität der Studien:

- All selected studies represented retrospective reviews, observational studies, and uncontrolled case series, representing low quality of evidence.

Studienergebnisse:

- Retrospective studies have demonstrated greater rates of seizure freedom in children 3 years of age or younger compared to patients 4–17 years of age. Reported rates of seizure freedom following epilepsy surgery in infants and toddlers range between 48% and 89.5%, including 65%–85% following hemispherotomy or hemispherectomy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Preoperative evaluation and surgical management of infants and toddlers with DRE offer substantial opportunities for favorable outcomes regarding seizure frequency and neuro-cognitive development. Young chronological and developmental age, physiological immaturity, small body size, and low blood volumes present nuances and unique challenges in the assessment and management of this young population. Epilepsy surgery represents a safe and effective treatment strategy for infants and toddlers with DRE, but requires modifications in evaluation and management from multiple disciplines.

Kommentare zum Review

- Suche erfolgte in nur einer Datenbank
- Keine Qualitätsbeurteilung der Studien (nur retrospective studies)
- Die Studie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend, sie wird nur ergänzend für die Altersgruppe <4 Jahre dargestellt.

3.4 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012[20].

Clinical guideline [CG137] Published: 11 January 2012 Last updated: 12 Mai 2021

Epilepsies: diagnosis and management

Zielsetzung/Fragestellung

The guideline covers diagnosing, treating and managing epilepsy and seizures in children, young people and adults in primary and secondary care. It offers best practice advice on managing epilepsy to improve health outcomes so that people with epilepsy can fully participate in daily life.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt über Appendices dargestellt; Die Aktualität der Appendices entspricht nicht dem Update der LL und es fehlt eine eindeutige Verbindung der Evidenz zu den Empfehlungen.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Die aktuelle Version ist das Ergebnis der zweijährlichen Überprüfung (siehe „Surveillance report 2018 – Epilepsies: diagnosis and management (2012) NICE guideline CG137“); überarbeitete LL erwartet für März 2022

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane reviews published between 11 September 2013 and 19 December 2017

Update Information:

- This guidance updates and replaces NICE guideline CG20. This guideline also updates and replaces NICE technology appraisal guidance 76 (2004) and NICE technology appraisal guidance 79 (2004).

LoE/GoR

- •GRADE-Systematik

Grading: 1++	<i>High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</i>
Grading: 1+	<i>Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias</i>
Grading: 1-	<i>Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias*</i>

Sonstige methodische Hinweise

- Zusammenhang zwischen Grading und Wording über (Evidence to recommendation Table) ist nicht hinterlegt.
- Wording: NICE verzichtet auf die Auszeichnung der Stärke der Empfehlung, sondern realisiert das über die Formulierung
 - must/must not
 - should/should not
 - could/could not
 - For recommendations on interventions that should be used (strong) use direct instructions rather than using the word „should“. Use verbs such as „offer“, „refer“, „advise“, and „discuss“

Empfehlungen

1.9 Pharmacological treatment

- In February 2020 we strengthened warnings that valproate must not be used in women and girls of childbearing potential (including young girls who are likely to need treatment into their childbearing years), unless alternative treatments are not suitable. Women and girls of childbearing potential must be fully informed about the risks of taking valproate during pregnancy, and only take valproate if they have a pregnancy prevention programme in place, in line with the MHRA safety advice on valproate.
- Valproate must not be used in pregnant women. See update information for more details.
- Recommendations in this section offer alternative prescribing options for this group and provide additional specific information of relevance when considering prescribing anti-epileptic drugs (AEDs) to women and girls of childbearing potential.

1.9.3 Pharmacological treatment of focal seizures

First-line treatment in children, young people and adults with newly diagnosed focal seizures

1.9.3.1 For first-line treatment of newly diagnosed focal seizures:

- Offer lamotrigine to women and girls of childbearing potential (including young girls who are likely to need treatment into their childbearing years).
- Offer lamotrigine or carbamazepine to boys, men and women who are not of childbearing potential. [2012, amended 2021] [2012, amended 2021]

1.9.3.2 If carbamazepine or lamotrigine are unsuitable or not tolerated for newly diagnosed focal seizures:

- Offer levetiracetam to women and girls of childbearing potential (including young girls who are likely to need treatment into their childbearing years). If levetiracetam is ineffective, offer oxcarbazepine. Advise that oxcarbazepine can impair the effectiveness of hormonal contraceptives.
- Do not offer sodium valproate to women and girls of childbearing potential (including young girls who are likely to need treatment into their childbearing years) with focal seizures, unless other options are ineffective or not tolerated and the pregnancy prevention programme is in place. Follow the MHRA safety advice on valproate use by women and girls.

- Offer levetiracetam, oxcarbazepine or sodium valproate to boys, men and women who are not of childbearing potential. If the first AED tried is ineffective, offer an alternative from these AEDs.
 - Levetiracetam is not cost effective at June 2011 unit costs. (Estimated cost of a 1,500mg daily dose was £2.74 at June 2011. Cost taken from the National Health Service Drug Tariff for England and Wales.) It may be offered provided the acquisition cost of levetiracetam falls to at least 50% of June 2011 value documented in the National Health Service Drug Tariff for England and Wales. [amended 2020]

1.9.3.3 Consider adjunctive treatment if a second well-tolerated AED is ineffective (see recommendations 1.9.3.1 and 1.9.3.2). [2012]

Adjunctive treatment in children, young people and adults with refractory focal seizures

- In January 2012, the use of clobazam, gabapentin, eslicarbazepine acetate, pregabalin and zonisamide in recommendations 1.9.3.4 and 1.9.3.5 was off label (see the BNFC for details). See NICE's information on prescribing medicines.
- Recommendations 1.9.3.4 and 1.9.3.5: As of 1 April 2019, gabapentin is a Class C controlled substance (under the Misuse of Drugs Act 1971) and scheduled under the Misuse of Drugs Regulations 2001 as Schedule 3. Evaluate patients carefully for a history of drug abuse before prescribing and observe patients for development of signs of abuse and dependence (MHRA, Drug Safety Update April 2019).

1.9.3.4 If first-line treatments (see recommendations 1.9.3.1 and 1.9.3.2) for children, young people and adults with focal seizures are ineffective or not tolerated:

- Offer lamotrigine, levetiracetam, carbamazepine, clobazam, gabapentin, oxcarbazepine or topiramate as adjunctive treatment to women and girls of childbearing potential (including young girls who are likely to need treatment into their childbearing years). Follow the MHRA safety advice on antiepileptic drugs in pregnancy. Advise that topiramate and oxcarbazepine can impair the effectiveness of hormonal contraceptives.
- Do not offer sodium valproate to women and girls of childbearing potential (including young girls who are likely to need treatment into their childbearing years) with focal seizures, unless the other options are ineffective or not tolerated and the pregnancy prevention programme is in place. Follow the MHRA safety advice on valproate use by women and girls.
- Offer carbamazepine, clobazam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, sodium valproate or topiramate as adjunctive treatment to boys, men and women who are not of childbearing potential. [amended 2021]

Hinweis:

Die Empfehlung 1.9.3.4 stellt eine Aktualisierung der Empfehlung Nr. 88 („Offer carbamazepine, clobazam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, sodium valproate or topiramate as adjunctive treatment of children, young people and adults with focal seizures if first-line treatments (see recommendations 85 and 86) are ineffective or not tolerated. Be aware of teratogenic risks of sodium valproate (see recommendation 83). [new 2012]“) dar.

Die Aktualisierung, die sich vorrangig auf die Entfernung der Empfehlung zur Behandlung mit Valproinsäure bezieht, wird folgendermaßen begründet:

- **May 2021:** We amended recommendations on carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, topiramate and zonisamide in line with updated MHRA safety advice on antiepileptic drugs in pregnancy.
- **February 2020: We amended recommendations in line with the MHRA guidance on valproate use by women and girls.** The MHRA states that valproate must not be used in women and girls of childbearing potential (including young girls who are likely to need treatment into their childbearing years), unless other options are unsuitable and the pregnancy prevention programme is in place. We did this by:
 - moving cautions and links to the MHRA's latest advice on sodium valproate into the recommendations
 - adding bullet points to some recommendations to clarify that sodium valproate is not an option for women and girls of childbearing potential, but is an option for men, boys and women who are not of childbearing potential.

Medicines containing valproate taken in pregnancy can cause malformations in 11% of babies and developmental disorders in 30% to 40% of children after birth. Valproate treatment must not be used in girls and women including in young girls below the age of puberty, unless other treatments are unsuitable and the terms of the European Medicines Agency's pregnancy prevention programme are met. This programme includes: assessment of patients for the potential of becoming pregnant; pregnancy tests; counselling patients about the risks of valproate treatment; explaining the need for effective contraception throughout treatment; regular (at least annual) reviews of treatment by a specialist, and completion of a risk acknowledgement form. In pregnancy, valproate is contraindicated and an alternative treatment should be decided on, with appropriate specialist consultation. See the MHRA toolkit to ensure female patients are better informed about the risks of taking valproate during pregnancy.

Für die aktualisierte Empfehlung 1.9.3.4 liegt keine aktuelle und detaillierte Darstellung der zugrundeliegenden Evidenz vor. Da sich die Änderung der Empfehlung 88 aber vor allem auf den Ausschluss von Valproinsäure bezieht und die restlichen Wirkstoffe der Empfehlung weiterhin empfohlen werden, wird nachfolgend die Zusammenfassung der Evidenz zur Formulierung der Empfehlung Nr. 88 extrahiert.

Hintergrund:

Evidenzextraktion: Clinical guideline (CG137) Published 11. Januar 2012. Last updated May 2021; bezieht sich auf NCGC (National Clinical Guideline Centre) *The Epilepsies; The diagnosis and management of epilepsies in adults and children in primary and secondary care* (Recommendation 88).

Relative values of different outcomes	In children, young people and adults, the achievement of seizure freedom or at least a 50% reduction in seizure frequency were considered to be the most clinically relevant outcomes. Tolerability, as measured by withdrawals due to adverse events, was also considered important.
Trade off between clinical benefits and harms	The evidence for adults showed that significantly more participants receiving clobazam, levetiracetam, levetiracetam extended-release, oxcarbazepine and topiramate achieved seizure freedom than placebo. Significantly more on gabapentin, oxcarbazepine, lamotrigine, levetiracetam and topiramate experienced at least a 50% reduction in seizure frequency when compared to placebo. From the evidence for children, significantly more participants on lamotrigine and oxcarbazepine compared to placebo experienced at least a 50% reduction in seizure frequency. More people on oxcarbazepine (adults and children) achieved seizure freedom than those on placebo in a refractory population on monotherapy. In children, significantly more participants on levetiracetam compared to placebo experienced at least a 50% reduction in seizure frequency. The drugs recommended above had unfavourable adverse events profiles, but the GDG found this unsurprising given that they were being evaluated as combination treatment in a refractory population. Many of the adverse events observed in the trials were dose related and in clinical practice these can be mitigated through careful dose titration. Significantly more participants receiving gabapentin, lamotrigine, topiramate and oxcarbazepine withdrew due to adverse events compared to placebo. Gabapentin had higher incidence of somnolence, dizziness and ataxia and aggravation of seizures when compared to placebo. There was no significant difference between levetiracetam and placebo for withdrawal due to adverse events although incidence of adverse events was significantly higher in the levetiracetam arm. No specific adverse events were reported in the trial for clobazam, but the GDG considered its tendency to have sedative side effects and its efficacy can wane over extended use. Oxcarbazepine and lamotrigine had a less favourable adverse events profile compared to placebo. Topiramate had higher incidence of headache when compared with lamotrigine. In children taking lamotrigine the incidence of dizziness, tremor, nausea and ataxia were higher

* At the time of publication (January 2012), this drug did not have UK marketing authorisation for this indication and/or population (see appendix K for details). Informed consent should be obtained and documented.

	compared to placebo. A decision model was built to weigh up the clinical benefits of each adjunctive AED, measured by seizure control and seizure reduction, compared to the harms from adverse events as measured by withdrawals from treatment due to adverse events. For the drugs recommended here, the treatment benefits outweighed the harms for the average patient and the QALYs gained justified the additional costs over placebo (no adjunctive AED).
--	---

Quality of evidence	For adults, the majority of the evidence was placebo controlled and there were few head to head comparisons. All of the studies were randomised controlled trials, the majority of which were double-blind. Most of the studies gave unclear details of their methods of randomisation, allocation concealment and blinding. The statistically significant results for 50% reduction in seizure frequency were from the placebo-controlled studies. Few of the drugs which were compared to drugs were statistically significant and where this did occur there was uncertainty in the magnitude of clinical effect. The quality overall was generally low or very low. The published economic evidence varied had problems of methodological quality and applicability to the decision-making context of the guideline. Some had out of date costs that could change the study's conclusions or did not include all of the relevant comparators. The original decision models undertaken for the guideline aimed to overcome these limitations, but still had some of their own. Limitations of the original analyses, particularly where assumptions had to be made, relate to the lack of data availability on longer term effectiveness and discontinuation, limited health-state utility data and limited to no data to inform estimates of NHS resource use.
Other considerations	The drugs recommended above are older and therefore there is long-term experience with them. Eslicarbazepine acetate, lacosamide, pregabalin, and zonisamide showed efficacy but were not included for first-line adjunctive treatment as they are newer drugs and the GDG felt that there needed to be more long-term evidence of their efficacy and cost-effectiveness for adjunctive treatment. There is limited evidence for tiagabine being effective. Gabapentin was included as first-line adjunctive drug option, but based on the clinical experience of the GDG was regarded as less effective than the other AEDs. The GDG considered the addition of oxcarbazepine without trying carbamazepine as unusual but may be considered, as it is less enzyme inducing. The GDG were aware that in clinical practice a second AED is added to the first. They also agreed with published literature which states that if the latter helps the first may be taken away if the patient agrees.²⁸⁷ GDG discussion centred around some key issues. Namely, care should be taken with clobazam when withdrawing and a slow withdrawal of clobazam over/up to 4-6mg in view of the risk of withdrawal seizures. They noted that sodium valproate inhibits the metabolism of lamotrigine and this needs to be taken into consideration when introducing or withdrawing either medication. Clinical experience led the GDG to believe that on withdrawal of sodium valproate, lamotrigine levels may drop and this may be the reason for breakthrough seizures. They also noted that there should be a concomitant increase in the lamotrigine dose but did not wish to make a specific recommendation. Topiramate may affect phenytoin levels.

NICE has also issued guidance on the use of retigabine as an option for the adjunctive treatment of partial (focal has been used in this guideline) onset seizures with or without secondary generalisation in adults aged 18 years and older with epilepsy in 'Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in epilepsy' (NICE technology appraisal guidance 232).

Referenzen:

- 189 Koeppen D, Baruzzi A, Capozza M et al. Clobazam in therapy-resistant patients with partial epilepsy: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Epilepsia*. 1987; 28(5):495-506.
- 190 Elger C, Bialer M, Cramer JA et al. Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebocontrolled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007; 48(3):497-504.
- 191 Elger C, Halasz P, Maia J et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*. 2009; 50(3):454-463.
- 192 Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L et al. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*. 2009; 120(5):281-287.
- 193 Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010; 89(2-3):278-285.
- 194 Bourgeois B, Leppik IE, Sackellares JC et al. Felbamate: a double-blind controlled trial in patients undergoing presurgical evaluation of partial seizures. *Neurology*. 1993; 43(4):693-696.
- 195 Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ et al. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Gabapentin Study Group. *Epilepsia*. 1994; 35(4):795-801.
- 196 Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A et al. Double-blind study of Gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia*. 1991; 32(4):539-542.
- 197 UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet*. 1990; 335(8698):1114-1117.
- 198 The US Gabapentin Study Group No.5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology*. 1993; 43(11):2292-2298.
- 199 Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K et al. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry & Clinical Neurosciences*. 2006; 60(4):507- 515.
- 200 Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. Gabapentin Paediatric Study Group. *Epilepsia*. 1999; 40(8):1147-1154.
- 201 Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007; 48(7):1308-1317.
- 202 Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M et al. Adjunctive lacosamide for partialonset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2009; 50(3):443-453.
- 203 Chung S, Sperling MR, Biton V et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010; 51(6):958-967.
- 204 Matsuo F, Bergen D, Faught E et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology*. 1993; 43(11):2284-2291.
- 205 Binnie CD, Debets RM, Engelsman M et al. Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res*. 1989; 4(3):222-229.

- 206 Loiseau P, Yuen AW, Duche B et al. A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res.* 1990; 7(2):136-145.
- 207 Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJ et al. Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1993; 56(5):448-453.
- 208 Matsuo F, Gay P, Madsen J et al. Lamotrigine high-dose tolerability and safety in patients with epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, eleven-week study. *Epilepsia.* 1996; 37(9):857- 862.
- 209 Schachter SC, Leppik IE, Matsuo F et al. Lamotrigine: a six-month, placebo-controlled, safety and tolerance study. *Journal of Epilepsy.* 1995; 8(3):201-208.
- 210 Jawad S, Richens A, Goodwin G et al. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia.* 1989; 30(3):356-363.
- 211 Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ et al. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *Epilepsia.* 1994; 35(1):113-121.
- 212 Sander JW, Patsalos PN, Oxley JR et al. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1990; 6(3):221-226.
- 213 Stolarek I, Blacklaw J, Forrest G et al. Vigabatrin and lamotrigine in refractory epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1994; 57(8):921-924.
- 214 Duchowny M, Pellock JM, Graf WD et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. *Neurology.* 1999; 53(8):1724-1731.
- 215 Baulac M, Leon T, O'Brien TJ et al. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res.* 2010; 91(1):10-19.
- 216 Sethi A, Chandra D, Puri V et al. Gabapentin and lamotrigine in Indian patients of partial epilepsy refractory to carbamazepine. *Neurol India.* 2002; 50(3):359-363.
- 217 Naritoku DK, Warnock CR, Messenheimer JA et al. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. *Neurology.* 2007; 69(16):1610-1618.
- 218 Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia.* 2000; 41(10):1276- 1283.
- 219 Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a doubleblind, randomized clinical trial. *Neurology.* 2000; 55(2):236-242.
- 220 Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D et al. Multicenter double-blind, randomized, placebocontrolled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia.* 2000; 41(9):1179-1186.
- 221 Tsai JJ, Yen DJ, Hsih MS et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia.* 2006; 47(1):72-81.
- 222 Wu XY, Hong Z, Wu X et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2009; 50(3):398-405.
- 223 Xiao Z, Li JM, Wang XF et al. Efficacy and safety of levetiracetam (3,000 mg/Day) as an adjunctive therapy in Chinese patients with refractory partial seizures. *Eur Neurol.* 2009; 61(4):233-239.
- 224 Zhou B, Zhang Q, Tian L et al. Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy and Behavior.* 2008; 12(2):305-310.
- 225 Cramer JA, Arrigo C, Van Hammee G et al. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group. *Epilepsia.* 2000; 41(7):868-874.

- 226 Levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ et al. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*. 2009; 50(11):2377-2389.
- 227 Glauser TA, Ayala R, Elterman RD et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology*. 2006; 66(11):1654-1660.
- 228 Pina-Garza JE, Nordli DR, Jr., Rating D et al. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009; 50(5):1141-1149.
- 229 de la Loge C, Hunter SJ, Schiemann J et al. Assessment of behavioral and emotional functioning using standardized instruments in children and adolescents with partial-onset seizures treated with adjunctive levetiracetam in a randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsy & Behavior*. 2010; 18(3):291-298.
- 230 Labiner DM, Ettinger AB, Fakhoury TA et al. Effects of lamotrigine compared with levetiracetam on anger, hostility, and total mood in patients with partial epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(3):434-442.
- 231 Peltola J, Coetzee C, Jimenez F et al. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2009; 50(3):406-414.
- 232 Barcs G, Walker EB, Elger CE et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2000; 41(12):1597-1607.
- 233 Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology*. 2000; 54(12):2237-2244.
- 234 Arroyo S, Anhut H, Kugler AR et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia*. 2004; 45(1):20-27.
- 235 Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR et al. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology*. 2005; 64(3):475-480.
- 236 Elger C. Efficacy and safety of add-on treatment with zonisamide in adults with focal epileptic seizures with or without secondary generalization. www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00165828. 2005;
- 237 French JA, Kugler AR, Robbins JL et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*. 2003; 60(10):1631-1637.
- 238 Lee BI, Yi S, Hong SB et al. Pregabalin add-on therapy using a flexible, optimized dose schedule in refractory partial epilepsies: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Epilepsia*. 2009; 50(3):464-474.
- 239 Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF et al. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology*. 2003; 60(9):1483-1488.
- 240 Maton, S. *A blinded parallel group comparison of Neurontin (gabapentin) and sodium valproate as add-on therapy in the treatment of partial seizures (Protocol 945-430003, NE003)*. Eastleigh: Parke Davis Medical Division, 1998.
- 241 Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*. 1996; 37(6):539-543.
- 242 Fought E, Wilder BJ, Ramsay RE et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology*. 1996; 46(6):1684-1690.
- 243 Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*. 2002; 106(4):183-189.
- 244 Korean Topiramate Study Group. Topiramate in medically intractable partial epilepsies: double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial. *Epilepsia*. 1999; 40(12):1767-1774.

- 245 Privitera M, Fincham R, Penry J et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology*. 1996; 46(6):1678-1683.
- 246 Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996; 25(3):217-224.
- 247 Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1996; 37(8):763-768. 248 Yen DJ, Yu HY, Guo YC et al. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2000; 41(9):1162-1166.
- 249 Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology*. 1999; 52(7):1338-1344.
- 250 Novotny E, Renfro B, Yardi N et al. Randomized trial of adjunctive topiramate therapy in infants with refractory partial seizures. *Neurology*. 2010; 74(9):714-720.
- 251 Blum D, Meador K, Biton V et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology*. 2006; 67(3):400-406.
- 252 Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG et al. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2000; 41(9):1167-1178.

1.9.3.5 If adjunctive treatment (see recommendation 1.9.3.4) is ineffective or not tolerated:

- Discuss with, or refer to, a tertiary epilepsy specialist.
- Other AEDs that may be considered by the tertiary epilepsy specialist are eslicarbazepine acetate, lacosamide, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, tiagabine, vigabatrin and zonisamide. Follow the MHRA safety advice on antiepileptic drugs in pregnancy.
- Carefully consider the risk–benefit ratio when using vigabatrin because of the risk of an irreversible effect on visual fields. [2012, amended 2021] [2012, amended 2021]

Kanner AM et al., 2018 [15,17] und Clinical Practice Guideline Process Manual [1].

American Academy of Neurology (AAN)

Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy and II: treatment-resistant epilepsy

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To update the 2004 American Academy of Neurology guideline for managing treatment resistant (TR) epilepsy with second- and third-generation antiepileptic drugs (AEDs).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Scientific Citation Index (using Web of Science), and Cochrane databases. An initial search was conducted from January 2004 to March 2009 for the 8 AEDs reviewed in the 2004 guidelines and the newer AEDs approved since the 2004 publications. A second search was conducted to include studies published to November 2015. For CLB and VGB, a search was conducted from 1980 to 2014.

LoE/GoR

Criteria for Rating Therapeutic Studies:

- **Class I** A randomized controlled clinical trial of the intervention of interest with masked or objective outcome assessment, in a representative population. Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences. The following are also required:
 - a. concealed allocation
 - b. primary outcome(s) clearly defined
 - c. exclusion/inclusion criteria clearly defined
 - d. adequate accounting for dropouts (with at least 80% of enrolled subjects completing the study) and crossovers with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias.
 - e. For noninferiority or equivalence trials claiming to prove efficacy for one or both drugs, the following are also required*: 1. The authors explicitly state the clinically meaningful difference to be excluded by defining the threshold for equivalence or noninferiority. 2. The standard treatment used in the study is substantially similar to that used in previous studies establishing efficacy of the standard treatment (e.g., for a drug, the mode of administration, dose and dosage adjustments are similar to those previously shown to be effective). 3. The inclusion and exclusion criteria for patient selection and the outcomes of patients on the standard treatment are comparable to those of previous studies establishing efficacy of the standard treatment. 4. The interpretation of the results of the study is based upon a per-protocol analysis that takes into account dropouts or crossovers.
- **Class II** A randomized, controlled clinical trial of the intervention of interest in a representative population with masked or objective outcome assessment that lacks one criteria a–e above (see Class I) or a prospective matched cohort study with masked or objective outcome assessment in a representative population that meets b–e above (see Class I). Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences.

- **Class III** All other controlled trials (including well-defined natural history controls or patients serving as own controls) in a representative population, where outcome is independently assessed, or independently derived by objective outcome measurement.**
- **Class IV** Studies not meeting Class I, II, or III criteria, including consensus or expert opinion. * Note that numbers 1–3 in Class Ie are required for Class II in equivalence trials. If any one of the three is missing, the class is automatically downgraded to Class III. *Objective outcome measurement: an outcome measure that is unlikely to be affected by an observer's (patient, treating physician, investigator) expectation or bias (e.g., blood tests, administrative outcome data).

Classification of recommendations

A = Established as effective, ineffective, or harmful (or established as useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level A rating requires at least two consistent Class I studies.)*

B = Probably effective, ineffective, or harmful (or probably useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level B rating requires at least one Class I study or two consistent Class II studies.)

C = Possibly effective, ineffective, or harmful (or possibly useful/predictive or not useful/predictive) for the given condition in the specified population. (Level C rating requires at least one Class II study or two consistent Class III studies.)

U = Data inadequate or conflicting; given current knowledge, treatment (test, predictor) is unproven. *In exceptional cases, one convincing Class I study may suffice for an "A" recommendation if 1) all criteria are met, 2) the magnitude of effect is large (relative rate improved outcome > 5 and the lower limit of the confidence interval is > 2).

Recommendations

Aus I:

Monotherapy in children with new-onset epilepsy with either focal epilepsy or unclassified GTC seizures

Empfehlung:

- Although the data from this study would suggest that TPM monotherapy is possibly more efficacious at 400 mg/d than at 50 mg/d for treating children and adolescents with new-onset focal epilepsy or generalized-onset GTC seizures (1 Class II study), no recommendations can be made regarding TPM use at the studied doses, particularly in new-onset epilepsy and pediatric patients.

Hintergrund: TPM monotherapy at 400mg/d is possibly more effective than at 50 mg/d in treating children and adolescents with new-onset focal seizures or generalized-onset GTC seizures (1 Class II study). The higher dose is associated with more AEs and is not used in these patients in clinical practice. Of note, this study was done for regulatory and not clinical purposes, and the doses used are not clinically relevant. Therefore, the study data are nonapplicable to clinical practice.

Aus II:

For pediatric patients with TR focal epilepsy, are these AEDs effective as adjunctive therapy in reducing seizure frequency (compared with no adjunctive therapy)?

In the 2004 guideline, GBP, LTG, OXC, and TPM were found to be effective as add-on therapy in treating TR focal epilepsy in children (Evidenz aus LL 2004 siehe unten). Since then, 4 studies have been published: 2 on LEV, 1 on OXC, and 1 on ZNS.

Empfehlung:

- For add-on therapy for TR focal epilepsy, LEV use should be considered to decrease seizure frequency (**Level B for ages 1 month to 16 years**), ZNS use should be considered to decrease seizure frequency (**Level B for ages 6–17 years**), and OXC use should be considered to decrease seizure frequency (**Level B for ages 1 month to 4 years**).

Data are unavailable on the efficacy of CLB, ESL, LCM, PER, PGB, RFN, TGB, or VGB as add-on therapy for the treatment of these children or adolescents (**Level U**).

Hintergrund:

- **Levetiracetam:** LEV is probably effective as add-on therapy for TR focal epilepsy in children and adolescents (1 Class I study). Moreover, LEV is probably effective as add-on therapy in TR focal epilepsy in infants and children aged <4 years (1 Class I study).
 - One Class I multicenter double-blind RCT was conducted in 198 children aged 4–16 years, who were randomized to placebo or an initial dose of LEV of 20 mg/kg/d to reach a target dose of 60 mg/kg/d over 6 weeks.^{e52} A significantly greater median reduction in seizure frequency per week and > 50% seizure frequency reduction per week were found for LEV than placebo. LEV was associated with more frequent AEs than placebo, including somnolence, accidental injury, vomiting, anorexia, rhinitis, hostility, increased cough, pharyngitis, and nervousness. AE-related withdrawal from the study was higher among children randomized to placebo (9.3%) than to LEV (5.5%).
 - The second Class I study was a multicenter double-blind RCT in 116 children aged 1 month to < 4 years who were randomized to placebo or LEV at a dose of 40 mg/kg/d (if aged 1 to < 6 months) or 50 mg/kg/d (if aged ≥6 months to < 4 years).^{e53} The study included a 48-hour inpatient baseline video electroencephalography and a 5-day inpatient treatment period with oneday up-titration and a 48-hour evaluation with video electroencephalography in the last 2 days. Children randomized to LEV had a significantly greater responder rate in average daily seizure frequency and greater median percent reduction from baseline in the average of daily seizure frequency with LEV. Five children were withdrawn from the study. The most frequently reported AEs related to LEV included somnolence and irritability.
- **Oxcarbazepine:** OXC is probably effective as add-on therapy in infants and young children with TR focal epilepsy (1 Class I study). Given the study's short duration, however, generalizability may be limited.
 - One Class I single (rater)–blind, multicenter, randomized, parallel-group study of 128 children aged 1 month to < 4 years compared the efficacy and tolerability of 2 doses of OXC, 10 mg/kg/d and 60 mg/kg/d, given as add-on therapy in an oral suspension.^{e54} The primary outcome was absolute change in the frequency of focal seizures per 24 hours during 3 days of continuous treatment-phase video electroencephalography compared with baseline seizure frequency.
 - Children on the higher OXC dose experienced a significantly greater seizure frequency reduction than those on the low dose and a greater median percent reduction in seizure frequency per 24 hours. Children in the high-dose group also experienced more frequent AEs than those in the low-dose group (31.3% vs 4.7%), which included somnolence, ataxia, and vomiting. Five patients, 2 in the low-dose group and 3 in the high-dose group, discontinued because of AEs.

- **Zonisamide:** ZNS is probably effective as add-on therapy for TR focal epilepsy in children and adolescents (1 Class I study). Data are unavailable on the efficacy of CLB, ESL, LCM, PER, PGB, RFN, TGB, or VGB as add-on therapy for this group.
 - One Class I double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of 207 children and adolescents aged 6–17 years compared the efficacy and tolerability of ZNS at a dose of 8 mg/kg/d with placebo.^{e55} Patients were started on 1 mg/kg/d, with titration over an 8-week period. The primary outcome was the responder rate during a 12-week maintenance period, which was found to be significantly higher for the patients randomized to ZNS. The incidence of AEs did not differ between the 2 groups, including serious AEs (3.7% for ZNS vs 2% for placebo), although AEs leading to withdrawal were higher in the placebo group (3% for ZNS vs 0.9% for placebo). The AEs reported with a higher frequency in the ZNS group included decreased appetite, decreased weight, somnolence, vomiting, and diarrhea.

Clinical context

- A pharmacokinetic: pharmacodynamic analysis performed comparing adults with children receiving approved AEDs showed that, in each case where the serum concentrations were similar, there was similar seizure reduction for the 2 groups. On the basis of these data, the FDA has determined that efficacy of AEDs for focal seizures in adults can be extrapolated downward to children 4 years of age.^{e56} However, trials in pediatric populations are very important to establish efficacy in this and in other pediatric-specific epilepsy syndromes, to evaluate efficacy in children younger than 2 years of age, to identify specific safety issues, and to characterize the dosing and pharmacokinetic properties. Further, it is essential to assess safety issues in the entire pediatric population.

Referenzen:

- e52. Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Gauer LJ, Lu Z; N159 Study Group. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology*. 2006;66:1654-60.
- e53. Piña-Garza JE, Nordli DR Jr, Rating D, Yang H, Schiemann-Delgado J, Duncan B; Levetiracetam N01009 Study Group. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1141-9.
- e54. Piña-Garza JE, Espinoza R, Nordli D, Bennett DA, Spirito S, Stites TE, Tang D, Sturm Y. Oxcarbazepine adjunctive therapy in infants and young children with partial seizures. *Neurology*. 2005;65:1370-5.
- e55. Guerrini R, Rosati A, Segieth J, Pellacani S, Bradshaw K, Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54:1473-1480.

AAN LL 2004: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy 2004 [5]

Diese Leitlinie wird ergänzend für die Evidenzlage zur Empfehlung für GBP, LTG, OXC, and TPM dargestellt.

Treatment of refractory epilepsy in children.

- Question 4: What is the evidence that the new AEDs are effective in refractory partial epilepsy as adjunctive therapy in children?
 - **Gabapentin.** There is one study with class I evidence^{e68} that evaluated the efficacy of gabapentin in 247 children whose age ranged between **3 and 12 years** in a 12-week double-blind placebo-controlled trial. Gabapentin was titrated up to a dose of 23 to 35 mg/kg/day. The outcome variable in this study was the percentage change in frequency of complex partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. Children randomized to gabapentin had a median drop of 35% of complex partial and 28% of secondarily generalized tonic-clonic seizures, while those on placebo had a 12% median reduction and 13% increase, respectively. The discontinuation rate was

5% for children on gabapentin and 2% for those on placebo. The five most frequent adverse events were viral infection, fever, hostility, fatigue, and weight gain.

- *Lamotrigine*. There is one study⁶⁹ with class I evidence that evaluated the efficacy of lamotrigine versus placebo in 199 children aged **2 to 16 years**. The lamotrigine target doses varied according to the type of AED the child was taking at the time of randomization: 1 to 3 mg/kg in the presence of valproic acid only, 1 to 5 mg/kg if an enzyme inducing AED (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) in combination with valproic acid, and 5 to 15 mg/kg if the child was on enzyme inducing AED only. The responder rate was 45% among children randomized to lamotrigine and 25% for those on placebo. Children on lamotrigine had a significantly higher drop in weekly seizure frequency (44%) compared to those on placebo (12.8%). The discontinuation rate caused by adverse events was 5% for children on lamotrigine and 6% for those on placebo. The five most frequent adverse events included ataxia, dizziness, tremor, nausea, and asthenia. One patient had a severe rash presenting as Stevens Johnson syndrome.
- *Topiramate*. There is one study with class I evidence that evaluated the efficacy of topiramate versus placebo in 86 children aged 2 to 16 years during a 16-week trial.⁷⁰ The topiramate dose was titrated to 125 to 400 mg/day, according to weight. Starting dose was 25 mg/day. The 50% responder rate was 39% for children on topiramate and 20% for those on placebo. Children on topiramate had a median reduction in seizures of 33% versus 10.5% for those on placebo. No child on topiramate and two children on placebo were discontinued from the study. The five most frequent adverse events included emotional lability, difficulty concentrating, fatigue, memory deficits, and weight loss. There were no cases of hypohidrosis in clinical trials. A case series has been published reporting three children, aged 17 months, 9 years, and 16 years, who developed hypohidrosis while receiving topiramate monotherapy.⁷¹
- *Oxcarbazepine*. There is one study with class I evidence that evaluated the efficacy of oxcarbazepine in 267 children, aged 3 to 17 years, in a double-blind placebo controlled study.⁷² The maximal doses of oxcarbazepine ranged between 30 and 46 mg/kg/day. A 50% responder rate of 41% was found among children on oxcarbazepine and 22% of children on placebo. A median reduction in seizure frequency of 35% was observed among children on oxcarbazepine versus 8.9% on placebo. The discontinuation rate related to adverse events was 10% for children on oxcarbazepine and 3% for those on placebo. The five most common adverse events were somnolence, headache, dizziness, vomiting, and nausea. Rash rates were 4% on oxcarbazepine and 5% on placebo.
- *Levetiracetam*. There is one study with class IV evidence⁷³ that evaluated the efficacy of levetiracetam in 24 children in an open trial at a maximal dose of 40 mg/kg, titrated over a 6-week period. A responder rate of 52% was obtained. None of the children were discontinued from the study because of adverse events. The most frequent adverse events included somnolence, ataxia, headache, anorexia, and nervousness. Adverse events reported in other open trials have included behavioral problems, depression, and psychosis.
- *Zonisamide*. No studies have specifically studied efficacy of zonisamide in pediatric patients with partial seizures. A single case has been reported of hypohidrosis caused by zonisamide.⁷⁴
- Summary of evidence:
 - Refractory partial seizures — pediatric. Gabapentin (23 to 35 mg/kg/day), lamotrigine 1 to 5 mg/kg/day with enzyme inducers (1 to 3 mg/kg/day in regimens including

valproate), oxcarbazepine 30 to 46 mg/kg/day, and topiramate 125 to 400 mg/day are effective in reducing seizure frequency as adjunctive therapy in children with refractory partial seizures.

- To date, there is a lack of class I or II evidence regarding the efficacy of levetiracetam, tiagabine, or zonisamide. Based on class III and IV evidence, there are specific safety concerns in children when using these drugs, specifically serious rash with lamotrigine, and hypohidrosis with zonisamide and topiramate.
- Recommendations:
 - 1. Gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, and topiramate may be used as adjunctive treatment of children with refractory partial seizures (Level A) (table 2).
 - 2. There is insufficient evidence to recommend levetiracetam, tiagabine, or zonisamide as adjunctive treatment of children with refractory partial seizures (Level U) (table 2).

Referenzen:

68. Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Gabapentin Paediatric Study Group. Epilepsia* 1999;40:1147–1154.
69. Duchowny M, Pellock JM, Graf WD, et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. *Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. Neurology* 1999;53:1724–1731.
70. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Topiramate YP Study Group. Neurology* 1999;52: 1338–1344.
71. Arcas J, Ferrer T, Roche MC, et al. Hypohidrosis related to the administration of topiramate to children. *Epilepsia* 2001;42:1363–1365.
72. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures: The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology* 2000;54:2237–2244.
73. Glauser TA, Pellock JM, Bebin M, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open trial. *Epilepsia* 2002;43: 518–524.
74. Shimizu T, Yamashita Y, Sato M, et al. Heat stroke-like episode in a child caused by zonisamide. *Brain Dev* 1997;19:366–368

New Zealand Child and Youth Clinical Network., 2017 [4].

Epilepsy Technical Advisory Group

Paediatric Neurology Clinical Network

New Zealand League Against Epilepsy

Epilepsy: guidelines and pathways for children and young people

Zielsetzung/Fragestellung

Define best practice for epilepsy care for New Zealand children.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Siehe NICE guideline

LoE/GoR

- Siehe NICE guideline

Sonstige methodische Hinweise

- The guideline was adapted from the NICE paediatric epilepsy guidelines (NICE, 2016) and are evidence based where evidence exists. Its purpose is to define best practice for epilepsy care for New Zealand children.
- Diese Leitlinie wird nur ergänzend dargestellt für die **Special considerations for children under 3 years of age**

Empfehlungen

Focal Epilepsies

Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes and Panayiotopoulos Syndrome

- Discuss with the child and their family and/or carers, whether ASM treatment for Self-limited Epilepsy with Centrotemporal Spikes or Panayiotopoulos Syndrome is indicated.
- If therapy is required offer lamotrigine or carbamazepine as first-line treatment to children with Self-limited Epilepsy with Centrotemporal Spikes or Panayiotopoulos syndrome.
- Consider levetiracetam as first line treatment if lamotrigine or carbamazepine are contraindicated.
- Be aware that carbamazepine and oxcarbazepine may exacerbate or unmask continuous spike and wave during slow sleep, which may occur in some children with Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes. Clinically this may present with learning and/or behavioural difficulties or more seizures.
- Negative effects on the fetus needs to be discussed with girls and their families considering using ASMs. Avoid sodium valproate in focal epilepsies if possible in females. It is essential that appropriate contraception advice is given to all girls that might become sexually active.

Note

Children of South East Asian origin should be screened for HLA-B*1502 haplotype via the Blood Bank prior to the initiation of carbamazepine - positive children should not receive carbamazepine.

Special considerations for children under 3 years of age

Efficacy of ASMs

- There is very limited evidence to support any of the current agents for use in infants with seizures. Recent recommendations by the ILAE Commission of Paediatrics gives a strong recommendation for the use of levetiracetam in children of this age group who have focal seizures (Wilmhurst, et al., 2015).

Special warning

Given potential fatal liver toxicity that can be unmasked by sodium valproate in children under three years of age with certain metabolic disorders (e.g. mitochondrial disorders), sodium valproate should not be used first-line in children in this age group if the aetiology is unclear, until the results of their metabolic screen make any of these disorders unlikely.

Kinetics of ASMs

There is evidence that infants metabolise ASMs at different rates to older children. This needs to be considered when dosing.

- Carbamazepine – increased clearance
- Phenytoin – increased clearance
- Topiramate – increased clearance
- Levetiracetam – decreased clearance.

Wilmhurst, J. M., Gaillard, W. D., Vinayan, K. P., Tsuchida, T. N., Plouin, P., Van Bogaert, P., Cross, J. H. (2015). Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Paediatrics. *Epilepsia* 56(8), 1185-97. Referenzen aus Leitlinien

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2021)
am 13.04.2021**

#	Suchfrage
1	[mh epilepsy]
2	(epilep* OR seizure* OR antiepilep* OR convuls*):ti
3	(#1 OR #2)
4	#3 in Cochrane Reviews publication date from Apr 2016 to Apr 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 13.04.2021

#	Suchfrage
1	epilepsies, partial[mh]
2	drug resistant epilepsy[mh]
3	epilep*[tiab] OR seizure*[tiab]
4	partial[tiab] OR focal[tiab] OR (benign[tiab] AND occipital[tiab]) OR gelastic[tiab] OR amygdalo-hippocampal[tiab] OR rhinencephalic[tiab] OR "occipital lobe"[tiab] OR "temporal lobe"[tiab] OR "lateral temporal"[tiab] OR "frontal lobe"[tiab] OR cingulate[tiab] OR opercular[tiab] OR "orbito frontal"[tiab] OR "supplementary motor"[tiab] OR abdominal[tiab] OR digestive[tiab] OR subclinical[tiab] OR uncinate[tiab] OR "localization related"[tiab] OR "localisation related"[tiab] OR psychomotor[tiab] OR versive[tiab] OR sensory[tiab] OR gustatory[tiab] OR olfactory[tiab] OR vertiginous[tiab] OR "secondarily generalized"[tiab] OR "secondarily generalised"[tiab] OR (childhood[tiab] AND benign[tiab]) OR "psychic equivalent"[tiab] OR roland*[tiab] OR sylvian[tiab] OR centrottemporal[tiab] OR centralopathic[tiab] OR "temporal-central" [tiab] OR BCECTS[tiab] OR BECTS[tiab]
5	drug resistan*[tiab] OR medication resistan*[tiab] OR treatment resistan*[tiab] OR intractable[tiab] OR pharmacoresistan*[tiab] OR refractory[tiab] OR "inadequately controlled"[tiab] OR uncontrolled[tiab] OR FBTCS[tiab]
6	#3 AND (#4 OR #5)
7	#1 OR #2 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR

#	Suchfrage
	(predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw] AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2016/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.04.2021

#	Suchfrage
1	epilepsy[mh]
2	(epilep*[ti] OR seizure*[ti] OR antiepilep*[ti] OR convuls*[ti])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2016/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **American Academy of Neurology.** Clinical Practice Guideline Process Manual [online]. Minneapolis (USA): American Academy of Neurology; 2017. [Zugriff: 10.05.2021]. URL: https://www.aan.com/siteassets/home-page/policy-and-guidelines/guidelines/about-guidelines/17guidelineprocman_pg.pdf.
2. **Bresnahan R, Atim-Oluk M, Marson AG.** Oxcarbazepine add-on for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(3):Cd012433. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012433.pub2>.
3. **Cao Y, He X, Zhao L, He Y, Wang S, Zhang T, et al.** Efficacy and safety of Levetiracetam as adjunctive treatment in children with focal onset seizures: a systematic review and meta-analysis. Epilepsy Res 2019;153:40-48.
4. **Epilepsy Technical Advisory Group, Paediatric Neurology Clinical Network, New Zealand League Against Epilepsy (NZLAE), Paediatric Society of New Zealand, Epilepsy New Zealand.** Epilepsy: guidelines and pathways for children and young people [online]. Last update 03.2021. Auckland (NZL): New Zealand Child and Youth Clinical Network; 2017. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://media.starship.org.nz/epilepsy-guideline-2017-/Epilepsy_Guideline_Mar_21_.pdf.
5. **French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al.** Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II; treatment of refractory epilepsy; report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2004;62(8):1261-1273.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil A (Pregabalin) vom 22. November 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 15.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4055/2019-11-22_AM-RL-VII_Ergaenzung-Pregabalin_BAnz.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Neuropsychologische Therapie vom 24. November 2011 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 15.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1415/2011-11-24_MVV-RL_NeuroPsych_BAnz.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. Juli 2014 - Retigabin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-100/2014-07-03_Geltende-Fassung_Retigabin_D-098.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. August 2016 - Brivaracetam [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-218/2016-08-04_Geltende-Fassung_Brivaracetam_D-208.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6.

- November 2014 - Perampanel [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-115/2014-11-06_Geltende-Fassung_Perampanel_D-106.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Januar 2019 - Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, Patienten ab 4 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-378/2019-01-17_Geltende-Fassung_Brivaracetam-nAWG_D-371.pdf.
 12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 - Perampanel (Neues Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 22.06.2015) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-331/2018-05-17_geltende_Fassung_Perampanel_D-325.pdf.
 13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Dezember 2019 - Vigabatrin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-472/2019-12-19_Geltende-Fassung_Vigabatrin_D-471.pdf.
 14. **Gerstl L, Willimsky E, Rémi C, Noachtar S, Borggräfe I, Tacke M.** A systematic review of seizure-freedom rates in patients with benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes receiving antiepileptic drugs. Clin Neuropharmacol 2021;44(2):39-46.
 15. **Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al.** Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I; treatment of new-onset epilepsy; report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2018;91(2):74-81.
 16. **Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al.** Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II; treatment-resistant epilepsy; report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2018;91(2):82-90.
 17. **Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al.** Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Epilepsy Curr 2018;18(4):269-278.
 18. **Maragkos GA, Geropoulos G, Kechagias K, Ziogas IA, Mylonas KS.** Quality of life after epilepsy surgery in children: a systematic review and meta-analysis. Neurosurgery 2019;85(6):741-749.
 19. **Mbizvo GK, Chandrasekar B, Nevitt SJ, Dixon P, Hutton JL, Marson AG.** Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(6):Cd001901. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001901.pub3>.

20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Epilepsies: diagnosis and management [online]. Last updated: 12 May 2021. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 26.05.2021]. (Clinical Guideline; Band 137). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>.
21. **Pindrik J, Hoang N, Smith L, Halverson M, Wojnaroski M, McNally K, et al.** Preoperative evaluation and surgical management of infants and toddlers with drug-resistant epilepsy. *Neurosurg Focus* 2018;45(3):E3.
22. **Rosati A, De Masi S, Guerrini R.** Ketamine for refractory status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs* 2018;32(11):997-1009.
23. **Widjaja E, Jain P, Demoe L, Guttman A, Tomlinson G, Sander B.** Seizure outcome of pediatric epilepsy surgery: systematic review and meta-analyses. *Neurology* 2020;94(7):311-321.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2021-B-094

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 06.05.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Monat mit Epilepsie

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation bei Kindern ab 1 Monat - < 4 Jahren unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Es gibt nur wenige Studien, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antiepileptika bei Kindern < 4 Jahre untersucht haben; es gibt kaum Evidenz. Entsprechend sind nur recht alte und eher nebenwirkungsreiche Substanzen wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Valproinsäure zugelassen, die diesen Status erreicht haben, bevor strikte randomisierte kontrollierte Studien die Voraussetzung zur Zulassung waren. Im Alltag werden primär Substanzen gegeben, die für Kinder < 4 Jahre nicht zugelassen, aber besser verträglich sind als die alten Substanzen. Dazu gehören Oxcarbazepin, Eslicarbazepinacetat, Lamotrigin, Levetiracetam und Lacosamid. Lediglich für Levetiracetam liegen Daten vor, die die Wirksamkeit im Säuglingsalter nachgewiesen haben. Levetiracetam ist auch das bei Kindern < 4 Jahre mit fokaler Epilepsie am häufigsten eingesetzte Antiepileptikum.

Literatur:

1. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP et al.: Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015;56: 1185-1197.
2. Bast T: Medikamentöse Therapie fokaler Anfälle bei Kindern. *Zeitschrift für Epileptologie* 2019; 32: 126-134.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung

„fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern ab 1 Monat - < 4 Jahre mit Epilepsie“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Da es in Bezug auf die Wirksamkeit keine relevanten Unterschiede zwischen zugelassenen und den im klinischen Alltag eingesetzten, oftmals nicht zugelassenen Antiepileptika gibt, entscheidet in der Regel das Kriterium der Verträglichkeit. Und hier sind die neueren, seit 1990 verfügbaren Substanzen besser verträglich als die älteren (siehe oben).

Selten kann die selbstlimitierende fokale Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes („Rolando-Epilepsie“) vor dem 4. Lebensjahr beginnen. Wenn überhaupt eine Indikation zur antiepileptischen Therapie gesehen wird, kommt in Deutschland (international eher nicht üblich) die Substanz Sultiam zum Einsatz.

Literatur:

1. Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP et al.: Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015;56: 1185-1197.
2. Bast T: Medikamentöse Therapie fokaler Anfälle bei Kindern. *Zeitschrift für Epileptologie* 2019; 32: 126-134.