

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: Vorgangsnummer Brivaracetam**

Stand:15.02.2016

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

## Brivaracetam [Anwendungsgebiet abgekürzt]

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen Epilepsiepatienten ab 16 Jahren ist

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<sup>1</sup> oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid<sup>1</sup>.

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

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

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

Beschluss vom 20. Mai 2012  
Retigabin  
Beschluss vom 3. Mai 2012  
Retigabin 5b 2015-05-01-D-066  
Beschluss vom 15. Januar 2014  
Erneute Nutzenbewertung Retigabin 2014-01-15-D-098

Beschluss vom 7. März 2013  
Perampanel 2012-09-15-D-36  
Beschluss vom 6. November 2014  
Erneute Nutzenbewertung Perampanel 2014-05-15-D106 Perampanel

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 N03AX23 Briviact®	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten
Oxcarbazepin ( <b>OXC</b> ) N03AF02	Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch- klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.
Eslicarbazepin ( <b>ECB</b> ) N03AF04 Zebinix®	Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung angewendet.
Valproinsäure ( <b>VPA</b> ) N03AG01	Behandlung von - generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen - partiellen (fokalen) Anfällen und sekundär-generalisierten Anfällen sowie zur Kombinationsbehandlung, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.
Vigabatrin ( <b>VGB</b> ) 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.
Tiagabin ( <b>TGB</b> ) N03AG06 Gabitril®	Zusatzbehandlung bei Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar sind. Dieses Arzneimittel darf nur bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren angewendet werden.
Lamotrigin ( <b>LTG</b> ) N03AX09	Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren: Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren: Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle

Topiramate ( <b>TPM</b> ) N03AX11	Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen
Gabapentin ( <b>GBP</b> ) N03AX12	Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung
Levetiracetam ( <b>LEV</b> ) N03AX14 Keppra®	Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
Zonisamid ( <b>ZON</b> ) N03AX15 Zonegran®	Zusatztherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zonegran® bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht nachgewiesen.
Pregabalin ( <b>PGB</b> ) N03AX16 Lyrica®	Lyrica wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter..
Lacosamid ( <b>LZA</b> ) N03AX18 Vimpat®	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren.
Retigabin ( <b>RTG</b> ) N03AX21 Trobalt®	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. (SPC, Stand Juli 2013)
Clobazam ( <b>CLB</b> ) N05BA09 Frisium®	Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

### Abteilung Fachberatung Medizin

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

### Vorgang: 2014-B-102 Brivaracetam

Auftrag von: Abt.

bearbeitet von: Abt.

Datum: 11. November 2014

FB

AM  
Med

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:**

### **Inhalt**

Indikation für die Recherche bei 2014-B-102 (Brivaracetam): 6

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: 6

Systematische Recherche: 7

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse 9

Cochrane Reviews 12

Systematische Reviews 25

Leitlinien 32

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: 33

Literatur: 33

## **Indikation für die Recherche bei 2014-B-102 (Brivaracetam):**

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten

## **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**fokale Anfälle bei Epilepsiepatienten**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **28.10.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **641** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies **23** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Abkürzungen

AED	antiepileptic drugs
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BRI	Brivaracetam
CAR	Carisbamate
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EBZ/ESL	Eslicarbazepin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBP	Gabapentin
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCS/LAC	Lacosamide
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigin
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OXC	Oxcarbazepin
PER	Perampanel
PGB	Pregabalin

POS	Partial onset seizures
RTG	Retigabin
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TGB	Tiagabin
TPM	Topiramate
TRIP	Turn Research into Practice Database



<p>G-BA, 2012 [9]</p> <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel</p> <p>Siehe auch:</p> <p>IQWiG, 2012 [13]</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b> Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lamotrigin, bzw. gegenüber Topiramamat in den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird:</b> Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der pU schließt keine direkt vergleichenden Studien mit Perampanel versus Lamotrigin ein. Alle zu Perampanel identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sind placebokontrolliert und allein nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</li> <li>• Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Perampanel im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.</li> </ul>
<p>G-BA, 2014</p> <p>Perampanel</p> <p>Siehe auch:</p> <p>IQWiG, 2014 [12]</p>	<p><b>Derzeit wird die Beschlussfassung vorbereitet.</b></p>
<p>G-BA, 2014 [8]</p>	<p>Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i. V. m. § 3 Nr. 6</p>

<p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin</p> <p>Siehe auch G-BA, 2014 [7] Nutzenbewertung Retigabin</p> <p>Siehe auch: GBA, 2012 [10] Retigabin</p> <p>IQWiG, 2012 [14] Retigabin - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V</p>	<p>AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 VerfO aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Einschränkung des Anwendungsgebiets durch die Zulassungsbehörde). Verweis auf Beschluss vom 15.08.2013.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.</p> <p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b> 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.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin<sup>2</sup>, Valproinsäure* oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p><i>*Anmerkung: Valproinsäure ist üblicherweise Bestandteil der Vortherapie, die Angemessenheit des Einsatzes als Zusatztherapie ist in Hinblick auf diese zu beurteilen (z. B. Nebenwirkungen von Valproinsäure).</i></p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikationen bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe: Tiagabin, Valproinsäure oder Vigabatrin, ansonsten: Therapie nach Wahl des Arztes:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p>
--	--



<p>Hemming, 2013 [11] Vigabatrin for refractory partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung The primary objectives were to evaluate the short-term efficacy and tolerability of vigabatrin when used as an add-on treatment for patients with drug resistant partial epilepsy.</p>
	<p>2. Methodik Population: Patients of any age with drug-resistant partial epilepsy Intervention: treatment with vigabatrin in addition to an existing antiepileptic drug (AED) Komparator: placebo in addition to an existing antiepileptic drug regime Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), side effects, Therapieabbruch Suchzeitraum bis Oktober 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=747 mit 982 Beobachtungen) Beobachtungszeitraum in den Studien: 8-32, meist 12 Wochen</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung Response: signifikanter Effekt für Vigabatrin versus Placebo (RR= 2.58, 95% KI 1.87-3.57; N=982, K=11) Studienabbruch: signifikanter Effekt für Vigabatrin versus Placebo (RR= 2.49, 95% KI 1.05-5.88; N=398, K=4) Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Vigabatrin versus Placebo (signifikant für Müdigkeit)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren This review of randomised controlled trials showed that vigabatrin can reduce seizure frequency in people with drug-resistant partial epilepsy. Short-term follow-up of patients showed that some side effects were associated with its use. Further analysis of longer-term observational studies is required to evaluate how likely patients are to develop visual field defects and whether such side effects are associated with dose and duration of drug use.</p>
<p>Pulman, 2014 [20]</p>	<p>1. Fragestellung</p>

<p>Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy (Update des Cochrane Reviews aus 2012)</p>	<p>To evaluate the effects of add-on treatment with tiagabine on seizures, adverse effects, cognition and quality of life for people with drug-resistant localisation-related seizures.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant localisation related seizures</p> <p>Intervention: tiagabine in addition to conventional antiepileptic drug treatment</p> <p>Komparator: placebo or a different add-on AED in addition to conventional antiepileptic drug treatment.</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), side effects, Therapieabbruch, kognitive Effekte, Lebensqualität</p> <p>Suchzeitraum bis November 2013 (Update des Cochrane aus 2012)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=948)</p> <p>Beobachtungszeitraum in den Studien: 7-12 Wochen</p> <p>3. Ergebnisdarstellung (no new studies included in the update)</p> <p><u>Response:</u> signifikanter Effekt für Tiagabin versus Placebo (RR= 3.16, 95% KI 1.97-5.07; N=769, K=3) kein signifikanter Unterschied Tiagabin versus Topiramat (RR= 0.54, 95% KI 0.19-1.58; N=41, K=1)</p> <p><u>Studienabbruch:</u> signifikanter Effekt für Tiagabin versus Placebo (RR= 1.81, 95% KI 1.25-2.62; N=769, K=3) kein signifikanter Unterschied Tiagabin versus Topiramat (RR= 1.43, 95% KI 0.74-2.74; N=41, K=1)</p> <p>Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Tiagabin versus Placebo (außer Infektionen; signifikant für Dizziness)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiagabine reduces seizure frequency but is associated with some adverse effects when used as an add-on for people with drug-resistant localisation-related seizures.</li> <li>• Doses between 30 and 56 mg per day are likely to reduce the frequency of seizures by 50% or more for between 13% and 20%</li> </ul>
--	--

	<p>of people.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doses higher than 56 mg per day were not tested in the trials included in this review.</li> </ul>
<p>Michael, 2011 [17] Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung To assess the efficacy, effectiveness and tolerability of clobazam as add-on therapy for refractory generalised onset and partial onset seizures, with or without secondary generalisation, in adults and children.</p> <p>2. Methodik Population: Children (&lt;16 years) or adults with drug-resistant generalised or partial onset seizures (including simple partial, complex partial or secondary generalised seizures) Intervention: clobazam in addition to their usual treatment Komparator: placebo in addition to their usual treatment. Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), Reduktion in Häufigkeit von Anfällen, Studienabbruch, Nebenwirkungen, kognitive Effekte, Lebensqualität Suchzeitraum bis Januar 2011 (assessed as up to date: 12.04.2011; no change to conclusion) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=196) Beobachtungszeitraum in den Studien: 9-16, 2x 12 Wochen</p> <p>3. Ergebnisdarstellung (keine Metaanalyse möglich aufgrund Heterogenität) Response: Angaben zu Response in 2 Studien. Größere Response in Interventionsgruppe in beiden Studien (ohne Angabe von P-Werten/Konfidenzintervallen)  Reduktion von Anfällen: Angaben zur Reduktion von Anfällen in 2 Studien. Größere Reduktion in Interventionsgruppe in beiden Studien. Nach Subgruppenanalysen signifikante Reduktion in „partial onset seizures“, nicht in „generalised onset seizures“.  Studienabbruch: unzureichende Daten  Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Clobazam versus Placebo (am häufigsten Drowsiness/Dizziness)  Lebensqualität: Angaben zur Lebensqualität aus einer Studie.'</p>

	<p>Signifikant bessere Lebensqualität in Interventionsgruppe.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>For patients with drug refractory epilepsy, clobazam when used as an add-on treatment may reduce seizure frequency. There are more data to support this for patients with partial onset seizures than for patients with generalised onset seizures. The quality of existing data is poor and it is not possible to define the size of treatment effect. The adverse effects most commonly reported were drowsiness and dizziness, but current data do not adequately define the adverse effect profile of clobazam.</p> <p>5. Anmerkung FB MED:</p> <p>Eingeschlossene Studien alt (1983-1990); aus Vollständigkeitsgründen hier aufgeführt.</p>
<p>Al-Bachari, 2013 [1]</p> <p>Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and tolerability of gabapentin when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures)</p> <p>Intervention: gabapentin in addition to conventional antiepileptic drug Treatment</p> <p>Komparator: placebo/different dose of gabapentin/alternative AED in addition to conventional antiepileptic drug treatment</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), Seizure freedom, Therapieabbruch, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Mai 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=2125), (6 Studien (n=1206) wurden in eine Metaanalyse eingeschlossen, über die weiteren 5 Studien wurde narrativ berichtet)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Gabapentin versus Placebo (6 trials, n=1206 in der Metaanalyse)</b></p> <p><u>Response</u></p> <p>The overall risk ratio (RR) for 50% or greater reduction in seizures is 1.89 (95%confidence interval (CI) 1.40 to 2.55).</p> <p><u>Drug withdrawal</u></p>

	<p>The overall RR for withdrawal for any reason is 1.05 (95% CI 0.74 to 1.49), hence there is insufficient evidence to conclude that individuals are more likely to withdraw from gabapentin than placebo.</p> <p><u>Adverse effects</u></p> <p>Ataxia - RR 2.01, 99% CI 0.98 to 4.11  dizziness - RR 2.43, 99% CI 1.44 to 4.12  fatigue - RR 1.95, 99% CI 0.99 to 3.82  somnolence - RR 1.93, 99% CI 1.22 to 3.06</p> <p>No significant differences were found for headache - RR 0.79, 99%CI 0.46 to 1.35 or nausea - RR 0.95, 99% CI 0.52 to 1.73</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The results of the overall efficacy analysis show that gabapentin reduces seizure frequency when used as an add-on antiepileptic drug (AED) in people with drug-resistant partial epilepsy. The dose response regression analysis shows increasing efficacy with increasing dose. There is considerable discrepancy between the results of the intention-to-treat and best and worst-case analyses, hence the intention-to-treat analyses need to be interpreted with some caution.</p>
<p>Pulman, 2014 [19]  Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy  (Update zu Cochrane Review aus 2012)</p>	<p>1.Fragestellung</p> <p>To summarise evidence from randomised controlled trials regarding the efficacy and tolerability of pregabalin when used as an addon antiepileptic treatment in drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2.Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures). The definitions of drug resistance used will be those employed by the authors of the included trials.</p> <p>Intervention: Pregabalin in addition to an existing AED regimen taken at time of randomisation.</p> <p>Komparator: placebo or active control in addition to an existing AED regimen taken at time of randomisation</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), Seizure freedom, treatment withdrawal, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2014 (Update zu Cochrane Review aus 2012)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=2009)</p>



3. Ergebnisdarstellung (no new studies included in the update)

**Pregabalin versus placebo control**

Response (6 trials)

Those participants allocated pregabalin were significantly more likely to achieve a 50% or greater reduction in seizure frequency (RR 2.61; 95% CI 1.70 to 4.01)

Seizure freedom (3 trials)

Pregabalin was significantly associated with freedom from seizures (RR 2.59; 95% CI 1.05 to 6.36)

Treatment withdrawal for any reason

Participants allocated pregabalin were significantly more likely to have withdrawn from treatment (RR 1.39; 95% CI 1.13 to 1.72).

**Pregabalin versus lamotrigine** (1 trial)

Response

Within this study, participants allocated to pregabalin were significantly more likely to achieve a 50% or greater reduction in seizure frequency (RR 1.47; 95% CI 1.03 to 2.12) than those allocated lamotrigine.

Seizure freedom

No significant differences were found between pregabalin and lamotrigine for seizure frequency (RR 1.39; 95% CI 0.40 to 4.83).

Treatment withdrawal for any reason

No significant differences were found between pregabalin and lamotrigine for withdrawal from the study due to any reason (RR 1.07; 95% CI 0.75 to 1.52; Analysis 6.3).

Treatment withdrawal due to adverse effects

No significant differences were found between pregabalin and lamotrigine for withdrawal from the study due to adverse events (RR 0.96; 95% CI 0.57 to 1.60).

Adverse events

Within this study, patients allocated to pregabalin were significantly more likely to experience dizziness (RR 2.94; 99% CI 1.32 to 6.52) than patients allocated lamotrigine.

No other differences were found for the remaining adverse events between pregabalin and lamotrigine (ataxia: RR 1.72; 99% CI 0.54 to 5.55; fatigue: RR 1.72; 99% CI 0.77 to 3.83; somnolence: RR 1.99; 99% CI 0.91

	<p>to 4.33; weight gain: RR 4.33; 99%CI 0.86 to 21.68; headache: RR 0.52; 99% CI 0.26 to 1.05)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In the short term (12 weeks) 150 mg/day to 600 mg/day of pregabalin given in a three times regimen can significantly reduce seizure frequency and significantly increase seizure freedom rates in people with treatment-resistant partial epilepsy.</p> <p>Adverse events significantly associated with pregabalin were ataxia, dizziness, somnolence and weight gain.</p>
<p>Mbizvo, 2012 [16]</p> <p>Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the effects of levetiracetam when used as an add-on treatment for people with drug-resistant focal epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Participants of any age, any gender, any ethnic background with drug-resistant focal epilepsy</p> <p>Intervention: levetiracetam in addition to conventional AED treatment.</p> <p>Komparator : placebo in addition to conventional AED treatment</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), treatment withdrawal, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis August 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=1861, davon 1565 Erwachsene in 9 Studien und 296 Kinder in 2 Studien)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Response - adults</u></p> <p>Levetiracetam statistically significantly reduced focal seizure frequency relative to placebo in adults (significant statistical heterogeneity in the adult trials). The overall RR for 50% responders across these trials was 3.78 (95% CI 2.62 to 5.44) and 39% of adults in these trials responded to levetiracetam and 9% to placebo (implying a 30% 'real' response rate - i.e. not attributable to placebo).</p> <p>The overall RR for 50% responders across these trials was 1.97 (95% CI 1.55 to 2.51) and 49% of adults in these trials responded to levetiracetam and 25% to placebo (implying a 24% real response rate).</p> <p><u>Response - Paediatric trials</u></p> <p>For the two trials that tested levetiracetam on children, the results were sufficiently similar (<math>\text{Chi}^2 = 1.58</math>, <math>\text{df} = 1</math>, <math>P = 0.21</math>) to be combined to give an</p>

	<p>estimated RR for 50% or greater reduction in seizure frequency of 1.91 (95%CI 1.38 to 2.63). The implied real response rate for children was 27% (52% and 25% levetiracetam and placebo responses, respectively).</p> <p><u>Treatment withdrawal</u></p> <p>The overall RR for discontinuation for any reason, at any age, was 1.03 (95% CI 0.80 to 1.33); thus there was insufficient evidence to conclude that participants were more likely to discontinue levetiracetam than placebo. This conclusion was unchanged when analysis was limited to trials involving children (Chi2 = 3.04, df = 1, P = 0.08; RR for treatment withdrawal 0.80; 95% CI 0.43 to 1.46) and trials involving adults (Chi2 = 5.79, df = 8, P = 0.67; RR for treatment withdrawal 1.09; 95% CI 0.83 to 1.45).</p> <p>(5 most common) <u>Adverse effects</u> (n=1831)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. somnolence: affected 14% of participants (RR 1.58; 99%CI 1.14 to 2.18);</li> <li>2. headache: affected 10% of participants (RR 0.95; 99% CI 0.65 to 1.39);</li> <li>3. fatigue (asthenia): affected 8% of participants (RR 1.53; 99% CI 0.98 to 2.38);</li> <li>4. accidental injury: affected 8% of participants (RR 0.72; 99% CI 0.49 to 1.06);</li> <li>5. dizziness: affected 7% of participants (RR 1.63; 99% CI 0.99 to 2.66).</li> </ol> <p>Only somnolence retained statistically significant risk over placebo.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Levetiracetam is effective as add-on treatment in people with drug resistant focal epilepsy.</p> <p>Substantial amounts of inter-trial heterogeneity have largely prevented provision of overall estimates of effect (ignoring dose).</p>
<p>Pulman, 2014 [21]</p> <p>Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy (Update zu Jette, 2008)</p> <p>.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fragestellung</li> </ol> <p>To evaluate the efficacy and tolerability of topiramate when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Methodik</li> </ol> <p>Population: Participants of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondarily generalized tonic-clonic seizures).</p> <p>Intervention: topiramate in addition to conventional antiepileptic drug</p>

	<p>treatment</p> <p>Komparator: placebo/different dose/alternative antiepileptic drug in addition to conventional antiepileptic drug treatment.</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), seizure freedom, treatment withdrawal, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Juni 2013 (Update zur Suche in 2007)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=1401)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b><u>Response (=50% or greater reduction in seizure frequency)</u></b></p> <p>Topiramate vs placebo (11 trials, n= 1401) ITT analysis (fixed-effect model) RR 2.97 (95% CI 2.38 to 3.72)</p> <p>A Chi<sup>2</sup> test for heterogeneity in a response to topiramate showed no significant heterogeneity between trials (Chi<sup>2</sup> = 13.85, df = 10, P = 0.18).</p> <p><b><u>Seizure freedom</u></b> Topiramate vs placebo (5 trials, n= 633)</p> <p>RR 3.41 (95% CI 1.37 to 8.51)</p> <p>A Chi<sup>2</sup> test for heterogeneity showed no significant heterogeneity between trials (Chi<sup>2</sup> = 0.89, df = 3, P = 0.83).</p> <p><b><u>Treatment withdrawal</u></b> Topiramate vs placebo (10 trials, n= 1315)</p> <p>RR 2.44 (95% CI 1.64 to 3.62). participants were significantly more likely to withdraw from topiramate than placebo</p> <p>A Chi<sup>2</sup> test for heterogeneity suggested no significant statistical heterogeneity (Chi<sup>2</sup> = 7.71, df = 9, P = 0.56)</p> <p><b><u>Side effects</u></b> (11 trials)</p> <p>The RRs for side effects were as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxia: 2.29 (99% CI 1.10 to 4.77).</li> <li>• Concentration impairment: 7.81 (99% CI 2.08 to 29.29).</li> <li>• Dizziness: 1.54 (99% CI 1.07 to 2.22).</li> <li>• Fatigue: 2.19 (99% CI 1.42 to 3.40).</li> <li>• Headache: 0.99 (99% CI 0.67 to 1.44).</li> <li>• Nausea/vomiting: 1.50 (99% CI 0.71 to 3.15).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paraesthesias: 3.91 (99% CI 1.51 to 10.12).</li> <li>• Somnolence: 2.29 (99% CI 1.49 to 3.51).</li> <li>• Speech difficulty: 3.37 (99% CI 0.80 to 14.13).</li> <li>• Thinking abnormally: 5.70 (99% CI 2.26 to 14.38).</li> <li>• Weight loss/decrease: 3.47 (99% CI 1.55 to 7.79).</li> </ul> <p style="text-align: center;">4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The ten trials included in this review used adequate methods of concealment of randomization and were double blinded. All analyses were by intention-to-treat.</p>
<p>Ramaratnam, 2010 [22] (Update zu Version aus 2001)</p> <p>Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To examine the effects of lamotrigine on seizures, adverse effects, cognition and quality of life, when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures)</p> <p>Intervention: lamotrigine in addition to conventional antiepileptic drug (AED) treatment.</p> <p>Komparator: placebo in addition to conventional AED treatment; also 'No treatment' controls</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), treatment withdrawal, adverse effects</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=1524)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Response (11 Trials, n= 1040)</b></p> <p>Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lamotrigin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallshäufigkeit (OR 2,51, 95% KI: 1,86-3,40, p&lt;0,00001, I<sup>2</sup>=0%).</p> <p><b>Treatment withdrawal (13 trials, n=1524)</b></p> <p>The overall Peto OR for treatment withdrawal for any reason is 1.13 (95% CI 0.83 to 1.54); thus there is insufficient evidence to conclude that participants are more likely to discontinue lamotrigine than placebo.</p> <p><b>Adverse events</b></p>

	<p>The following adverse events are significantly more likely with lamotrigine: ataxia, dizziness, diplopia, nausea and somnolence.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>In people with drug-resistant partial epilepsy, lamotrigine when used as an add-on treatment is effective in reducing the seizure frequency.</p>
<p>Chang, 2011 [4] Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and tolerability of Eslicarbazepine (ESL) when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (that is experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures). In this review, drug resistance was defined as continued seizures despite treatment with one or more antiepileptic agents.</p> <p>Intervention: ESL in addition to an existing antiepileptic drug regimen at the time of randomization.</p> <p>Komparator: placebo in addition to an existing antiepileptic drug regimen at the time of randomization.</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), treatment withdrawal, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis November 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=1146)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Response</u> (4 trials, n=1146)</p> <p>Those participants allocated to receive ESL were significantly more likely to achieve a 50% or greater reduction in seizure frequency (RR 1.86, 95% CI 1.46 to 2.36).</p> <p><u>Treatment withdrawal</u></p> <p>Participants allocated ESL were not significantly more likely to have treatment withdrawn (RR 1.07, 95% CI 0.73 to 1.57).</p> <p><u>Side effects</u></p> <p>The following side effects were significantly associated with ESL: dizziness (RR 3.09, 99% CI 1.76 to 5.43); nausea (RR 3.06, 99% CI 1.07 to 8.74); and diplopia (RR 3.73, 99% CI 1.19 to 11.64).</p> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>The results of this review show that ESL, when used as an add-on</p>

	treatment, can reduce seizure frequency in adults with drug-resistant partial epilepsy.
<p>Ramaratnam, 2010 [22] (Update zu 2001) Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>Anmerkung FB Med: Der Wirkstoffe ist derzeit in Deutschland nicht in Verkehr (Stand: Oktober 2014)</p> <p>1. Fragestellung To examine the effects of lamotrigine on seizures, adverse effects, cognition and quality of life, when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2. Methodik Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures) Intervention: lamotrigine in addition to conventional antiepileptic drug (AED) treatment. Komparator: placebo in addition to conventional AED treatment; also 'No treatment' controls Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), treatment withdrawal, adverse effects Suchzeitraum bis Januar 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=1524)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung Response (11 Trials, n= 1040) Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lamotrigin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallshäufigkeit (OR 2,51, 95% KI: 1,86-3,40, p&lt;0,00001, I<sup>2</sup>=0%). Treatment withdrawal (13 trials, n=1524) The overall Peto OR for treatment withdrawal for any reason is 1.13 (95% CI 0.83 to 1.54); thus there is insufficient evidence to conclude that participants are more likely to discontinue lamotrigine than placebo. Adverse events The following adverse events are significantly more likely with lamotrigine: ataxia, dizziness, diplopia nausea and somnolence.</p> <p>4. Fazit der Autoren</p>

	<p>In people with drug-resistant partial epilepsy, lamotrigine when used as an add-on treatment is effective in reducing the seizure frequency.</p>
<p>Carmichael, 2013 [3] Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung To evaluate the efficacy and tolerability of zonisamide when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2. Methodik Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (that is experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures). Intervention: zonisamide in addition to conventional AED treatment. Komparator: placebo in addition to conventional AED treatment. Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), treatment withdrawal, Nebenwirkungen Suchzeitraum bis Februar 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=949)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung <b><u>Zonisamide vs Placebo</u></b> <b>50% or greater reduction in seizure frequency</b> (9 trials, n=949) RR 1.92 (95% CI 1.52 to 2.42)</p> <p><b>treatment withdrawal (9 trials, n=949)</b> RR 1.47 (95% CI 1.07 to 2.01)</p> <p><b>Adverse events</b> indicating a statistically <u>significant</u> association between zonisamide: ataxia (RR 3.77; 99% CI 1.28 to 11.11) somnolence (RR 1.83; 99% CI 1.08 to 3.11) agitation (RR 2.35; 99% CI 1.05 to 5.27) anorexia (RR 2.71; 99% CI 1.29 to 5.69), All symptoms were more frequent with zonisamide than placebo.</p> <p>indicate that they are <u>not significantly</u> associated with zonisamide: dizziness (RR 1.46; 99% CI 0.88 to 2.44, P = 0.05)</p>



	<p>nausea (RR 1.21; 99% CI 0.61 to 2.40, P = 0.46)  fatigue (RR 1.41; 99% CI 0.76 to 2.62, P = 0.16)</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• People with drug-resistant partial epilepsy were twice as likely to experience at least a 50% reduction in the frequency of their seizures when they took 300 to 500 mg/day of zonisamide compared to a placebo group, when treated over a stable-dose period of up to 18 weeks.</li> <li>• Ataxia, somnolence, agitation and anorexia were the most common adverse effects attributable to zonisamide.</li> <li>• Patients treated with zonisamide were more likely to have treatment withdrawn.</li> </ul>
	<p>Anmerkung FB Med:  Der Wirkstoffe ist derzeit in Deutschland nicht in Verkehr (Stand: Oktober 2014)</p>

## Systematische Reviews

<p>Bodalia, 2013 [2]  Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Refractory Focal Epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung  Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antiepileptika (AED)</p>
	<p>2. Methodik  Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie  Intervention: AED (<i>acetazolamide, carbamazepine, clobazam, clonazepam, ethosuximide, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, primidone, sodium valproate, tiagabine, topiramate, valproic acid, vigabatrin, or zonisamide; Clobazam nicht untersucht, da Studien nicht Einschlusskriterien entsprachen.</i>)  Komparator: Andere AED, Placebo  Endpunkte: Response (50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen), Studienabbruch  Suchzeitraum: bis März 2009  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 42 (n=6346)</p>

	<p>(davon 2 direkte Vergleiche: Vigabatrin vs. Valproinsäure und vs. Gabapentin) Beobachtungszeitraum in den Studien: 8-23 Wochen</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Response: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.78, 95% KI 3.14-4.55; N=6030)</p> <p>Studienabbruch: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.27, 95% KI 2.37-4.52; N=6176)</p> <p>Netzwerk-Metaanalyse: Levetiracetam, vigabatrin, sodium valproate and gabapentin emerged as agents with the best combination of short-term efficacy and tolerability.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Of the wide range of AEDs licensed for the treatment of refractory epilepsy, sodium valproate, levetiracetam, and gabapentin demonstrated the best balance of efficacy and tolerability.</p>
<p>Gao, 2013 [6]</p> <p>Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs (AEDs), namely, Eslicarbazepine, Retigabine/Ezogabine, Carisbamate, Lacosamide, Brivaracetam or Perampanel as adjunctive therapy for adults with partialonset seizures.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie</p> <p>Intervention: Eslicarbazepin, Retigabine/Ezogabine, Carisbamat, Lacosamid, Brivaracetam, Perampanel als adjunktive Therapie (Clobazam nicht untersucht, da kein neues AED)</p> <p>Komparator: Placebo bzw. gepoolte Vergleiche von jedem AED vs. alle übrigen AEDs zusammen</p> <p>Endpunkte: Response (50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen), Studienabbruch, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=dddd)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	<p><u>Response</u>: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 2.16, 95% KI 1.82-2.57; N=6313, K=15), alle AED signifikant besser als Placebo (außer Perampanel: kein signifikanter Unterschied))</p> <p><u>Studienabbruch</u>: signifikanter Effekt für Placebo versus AED (OR= 0.65, 95% KI 0.48-0.89; N=6016, K=14) Lacosamid und Retigabin signifikant schlechter als Placebo Brivaracetam signifikant besser als Placebo</p> <p><u>Nebenwirkungen</u>: mehr Nebenwirkungen für AED versus Placebo (signifikant für Dizziness, Fatigue, Somnolence)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The pooled ORs suggested newer AEDs might be more effective than placebo while with higher incidence of adverse effects.</p>
<p>Costa, 2011 [5] Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Evaluate the clinical comparability of new antiepileptic drugs (AEDs) in partial refractory epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie</p> <p>Intervention: Oxcarbazepin, Lamotrigin, Topiramat, Gabapentin, Pregabalin, Levetiracetam, Tiagabin, Zonisamid, Eslicarbazepin, Lacosamid</p> <p>Komparator: Placebo oder andere AED</p> <p>Endpunkte: Response (50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen), Studienabbruch</p> <p>Suchzeitraum bis Oktober 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 70 (n=14.272) (davon 8 direkte Vergleiche: 7 Studien von Lamotrigen vs. andere AEDs und 1 Studie Tiagabin vs. Topiramat)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>AEDs versus placebo</b></p> <p>Response: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.00, 95% KI 2.63-3.41; N=12218, K=59)</p>

	<p>alle AED signifikant besser als Placebo</p> <p>Studienabbruch: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 1.48, 95% KI 1.30-1.68; N=12748, K=60)  alle AED signifikant schlechter als Placebo (außer Lamotrigin, Gabapentin, Levetiracetam, Eslicarbazepin: kein signifikanter Unterschied)</p> <p><b>Combined evidence from indirect and direct comparisons</b></p> <p>8 head-to-head trials (7 LTG vs. other AEDs and 1 TGB vs. TPM)</p> <p><u>LTG versus GBP:</u> Combined results for indirect and direct comparisons showed no differences in responder rate (OR 1.22; CI 95% 0.85–1.75) withdrawal rate (OR 1.23; CI 95% 0.86–1.75) or seizure-free rate (OR 1.08; CI 95% 0.64–1.83)</p> <p><u>LTG versus TPM:</u> Combined analyses favored TPM for responder rate (OR 0.53; CI 95% 0.37–0.77) and seizure-free rate (OR 0.54; CI 95% 0.31–0.93), and LTG for withdrawal rate (OR 0.55; CI 95% 0.37–0.81)</p> <p><u>LTG versus PGB:</u> Combined analyses favored PBG for responder rate (OR 0.61; CI 95% 0.41–0.89). There were no differences in seizure-free rate (OR 0.86; CI 95% 0.26–2.83) or withdrawal rate (OR 0.83; CI 95% 0.61–1.12).</p> <p><u>LTG versus LEV:</u> Combined results showed no significant differences in responder rate (OR 0.77; CI 95% 0.48–1.22), seizure-free rate (OR 1.01; CI 95% 0.62–1.65), or withdrawal rate (OR 1.08; CI 95% 0.77–1.51).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The differences found are of relatively small magnitude to allow a definitive conclusion about which new AED(s) has superior effectiveness.</p>
<p>Maguire, 2009 [15] Epilepsy (partial) – Clinical Evidence</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>What are the effects of additional drug treatments in people with drug-resistant partial epilepsy?</p> <p>2. Methodik</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Juli 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 83 (n=k.A.)</p> <p>Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte nach GRADE.</p> <p>High-quality evidence: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</p> <p>Low-quality evidence: Further research is very likely to have an</p>

important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Moderate-quality evidence: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Very low-quality evidence: Any estimate of effect is very uncertain.

Die vorliegende Übersichtsarbeit inkl. der zugrundeliegenden Recherche stellt die partielle Epilepsie insgesamt dar. Im Weiteren wird nur die Zusatztherapie dargestellt.

### 3. Ergebnisdarstellung

#### **Seizure frequency**

Allopurinol compared with placebo: Adding allopurinol to usual care may be more effective at reducing the total number of seizures over 6 months in people with epilepsy (*low-quality evidence*).

Eslicarbazepine compared with placebo: Adding eslicarbazepine to usual care seems more effective at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Gabapentin compared with placebo: Adding gabapentin to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Lacosamide compared with placebo: Adding lacosamide to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Lamotrigine compared with placebo: Adding lamotrigine to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Levetiracetam compared with placebo: Adjunctive levetiracetam seems more effective at reducing partial-onset seizure frequency/week and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate quality evidence*).

Losigamone compared with placebo: Adding losigamone to usual care seems more effective at reducing partial seizure frequency and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate quality evidence*).

Oxcarbazepine compared with placebo: Adding oxcarbazepine to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people

	<p>with partial epilepsy (<i>high-quality evidence</i>).</p> <p><u>Pregabalin</u> compared with placebo: Adding pregabalin is more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (<i>high-quality evidence</i>).</p> <p><u>Retigabine</u> compared with placebo: Adjunctive retigabine seems more effective at reducing the frequency of monthly seizures and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (<i>moderate-quality evidence</i>).</p> <p><u>Tiagabine</u> compared with placebo: Adding tiagabine to usual treatment is more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (<i>high-quality evidence</i>).</p> <p><u>Topiramate</u> compared with placebo: Adding topiramate to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (<i>moderate-quality evidence</i>).</p> <p><u>Vigabatrin</u> compared with placebo: Adding vigabatrin to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (<i>moderate-quality evidence</i>).</p> <p><u>Zonisamide</u> compared with placebo: Adding zonisamide to usual treatment is more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (<i>high-quality evidence</i>).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>We found no clinically important results from RCTs about second-line treatment antiepileptic drugs compared with each other in people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>5. Anmerkung FBMed</p> <p>Die vorliegende Übersichtsarbeit hat den Charakter einer Leitlinie.</p>
<p>Sawh, 2013 [23]</p> <p>Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this systematic review was to determine the relative benefits and harm of lacosamide therapy compared to other AEDs or placebo, as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with partial-onset seizures for at least the previous two years despite treatment with at least two AEDs</p> <p>Intervention: adjunctive oral lacosamide in multiple doses</p> <p>Komparator: placebo(no active comparators)</p>

	<p>Endpunkte: change in seizure frequency (per 28 days from baseline to the maintenance period) and 50% responder rate.</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1311)</p> <p>Beobachtungszeitraum: 4-8 Wochen</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>50% responder rate (ITT), 3 Trials</p> <p>Lacosamide (all dosage arms pooled) was associated with a significantly higher 50% response rate compared to placebo (RR 1.68, 95% CI 1.36, 2.08).</p> <p>Discontinuation of study, 3 Trials</p> <p>In the meta-analysis of this outcome (ITT), lacosamide (all dosage arms pooled) was associated with a significantly higher rate of discontinuation with an RR 3.13 (95% CI 1.94, 5.06).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The post-hoc analyses indicate the possible presence of a dose-response for efficacy and adverse effects for lacosamide.</p> <p>All of the included studies (which formed the basis of regulatory approvals) were of a very short duration (three months of maintenance therapy), which may have exaggerated the efficacy of lacosamide as adjunctive AED therapy, given that these therapies are usually administered for many years.</p>

## Leitlinien

<p>NICE, 2012 [18]</p> <p>“The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care”</p>	<p>Leitlinie des National Institute of Health and Care Excellence</p> <p>Fragestellung: “This guideline is a partial update of the 2004 guideline and offers best practice advice on the treatment and management of the epilepsies in children and adults.”</p>
	<p>Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grundlage der Leitlinie: Systematischer Review: Einschluss von englischsprachigen systematischen Reviews/Metaanalysen und Primärstudien (RCT); genaue Einschlusskriterien beschrieben</li> <li>• Suchzeitraum bis: 2011 (teilweises Update einer LL aus 2004)</li> <li>• Standardisierte Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien und anschließende Empfehlungen nach GRADE</li> </ul> <p>Low quality—further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate,</p> <p>Very low quality—any estimate of effect is very uncertain</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>Offer carbamazepine, clobazam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, sodium valproate or topiramate as adjunctive treatment to children, young people and adults with focal seizures if first-line treatments are ineffective or not tolerated. Be aware of teratogenic risks of sodium valproate.</p> <p>(The quality overall was generally low oder very low.)</p>



### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 28.10.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees
#2	epilep*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	((focal or partial) and seizure*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	#1 or #2 or #3
#5	#1 or #2 or #3 Publication Year from 2009 to 2014

MEDLINE (PubMed) am 28.10.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	epilepsies, partial[MeSH Terms]
#2	("epilepsy/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "epilepsy/therapy"[MeSH Terms]
#3	(epilep*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract]
#4	((((((((((partial[Title/Abstract]) OR focal[Title/Abstract]) OR occipital lobe[Title/Abstract]) OR ((benign[Title/Abstract]) AND occipital[Title/Abstract])) OR frontal lobe[Title/Abstract]) OR ((benign[Title/Abstract]) AND frontal[Title/Abstract])) OR temporal lobe[Title/Abstract]) OR lateral temporal[Title/Abstract]) OR localization related[Title/Abstract]) OR localisation related[Title/Abstract]) OR gelastic[Title/Abstract]
#5	(#2) OR #3
#6	(#4) AND #5
#7	(abdominal epileps*[Title/Abstract]) OR cingulate epileps*[Title/Abstract]
#8	((#1) OR #6) OR #7
#9	(#8) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#10	(#8) AND (((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract])

Suchschritt	Suchfrage
	OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))
#11	(#9) OR #10
#12	(#11) AND ("2009/10/01"[PDAT] : "2014/10/28"[PDAT])

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 28.10.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	epilepsy[MeSH Terms]
#2	epilep*[Title/Abstract]
#3	((focal[Title/Abstract] OR partial[Title/Abstract])) AND seizure*[Title/Abstract]
#4	((#1) OR #2) OR #3
#5	(#4) AND ((((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title]))
#6	(#5) AND ("2009/10/01"[PDAT] : "2014/10/28"[PDAT])

## Literatur:

1. Al Bachari S, Pulman J, Hutton JL, Marson AG. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7): CD001415.
2. Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R, Macallister RJ, Smeeth L, Dhillon S, Casas JP, Wonderling D, Hingorani AD. Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Refractory Focal Epilepsy Systematic Review and Network Meta-Analysis reveals the need for long-term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol* 2013;
3. Carmichael K, Pulman J, Lakhan SE, Parikh P, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (12): CD001416.
4. Chang XC, Yuan H, Wang Y, Xu HQ, Zheng RY. Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD008907.
5. Costa J, Fareleira F, Ascencao R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52 (7): 1280-91.
6. Gao L, Xia L, Zhao FL, Li SC. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res* 2013; 103 (1): 31-44.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Nutzenbewertung von Retigabin im Verfahren nach § 35a Abs. 5b SGB V und Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung für Retigabin nach § 35a Abs. 1 SGB V i. V. m. § 3 Nr.6 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Abs.1 Satz 2 VerfO, vom 15. August 2013. Berlin: GBA, 2013 [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2463/2013-08-15\\_AM-RL-35a\\_Einstellung-Retigabin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2463/2013-08-15_AM-RL-35a_Einstellung-Retigabin_TrG.pdf), Zugriff am 27.10.2014.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Retigabin, vom 3. Juli 2014. Berlin: GBA, 2014 [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2870/2014-07-03\\_AM-RL-XII\\_Retigabin\\_2014-01-15-D-098\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2870/2014-07-03_AM-RL-XII_Retigabin_2014-01-15-D-098_TrG.pdf), Zugriff am 27.10.2014.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Perampanel, vom 7. März 2013. Berlin: GBA, 2013 [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2344/2013-03-07\\_AM-RL-XII\\_Perampanel\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2344/2013-03-07_AM-RL-XII_Perampanel_ZD.pdf), Zugriff am 27.10.2014.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Retigabin, vom 3. Mai 2012. Berlin: GBA, 2012 [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1975/2012-05-03\\_AM-RL-XII\\_Retigabin\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1975/2012-05-03_AM-RL-XII_Retigabin_ZD.pdf), Zugriff am 27.10.2014.
11. Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD007302.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Perampanel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung. A14-16. Version 1.0, Stand: 13.08.2014, IQWiG-Berichte Nr. 235. Köln: IQWiG, 2014 [https://www.iqwig.de/download/A14-16\\_Perampanel\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-16_Perampanel_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 27.10.2014.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Perampanel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (Version 1.0). Stand: 13.12.2012. Köln: IQWiG, 2012 Dossierbewertung A12 - 12 [https://www.iqwig.de/download/A12-12\\_Perampanel\\_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-12_Perampanel_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf), Zugriff am 27.10.2014.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Retigabin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Version 1.0., Stand: 10.02.2012. Köln: IQWiG, 2012 (A11-28): [https://www.iqwig.de/download/A11-28\\_Retigabin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-28_Retigabin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf), Zugriff am 27.10.2014.
15. Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (partial). *Clin Evid (Online)* 2011; 2011
16. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD001901.

17. Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD004154.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, CG 137, Stand: Januar 2012, zuletzt geändert: Dezember 2013. London: NICE, 2013 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/guidance-the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-secondary-care-pdf>, Zugriff am 27.10.2014.
19. Pulman J, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (3): CD005612.
20. Pulman J, Hutton JL, Marson AG. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (2): CD001908.
21. Pulman J, Jette N, Dykeman J, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (2): CD001417.
22. Ramaratnam S, Marson AG, Baker GA. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. 2001; (3): CD001909.
23. Sawh SC, Newman JJ, Deshpande S, Jones PM. Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis. PeerJ 2013; 1 e114.