

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2017-B-220 Brivaracetam**

Stand: Januar 2018

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

### Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 4 Jahren

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo

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

*Siehe unter 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.*

Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

- *Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Brivaracetam vom 04.08.2016*
- *Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Retigabin vom 03.05.2012 / 03.07.2014*
- *Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Perampanel vom 07.03.2013 / 06.11.2014*

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 Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Brivaracetam Briviact®	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und <u>Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.</u>
Perampanel N03AX22 Fycompa®	Fycompa wird angewendet als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen <u>ab 12 Jahren</u> mit Epilepsie.
Oxcarbazepin N03AF02 Oxcarbazepin-CT	Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch- klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und <u>Kindern ab 6 Jahren.</u>
Eslicarbazepin N03AF04 Zebinix®	Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und <u>Kindern über 6 Jahren</u> mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung.
Valproinsäure N03AG01 Valproinsäure- ratiopharm	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.  Hinweis: Bei Kleinkindern sind valproinsäurehaltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel der ersten Wahl; Valproinsäure-ratiopharm sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden.
Vigabatrin N03AG04 Sabril®	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 <sup>1</sup> 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 N03AX09	<u>Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren:</u> Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle. <u>Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren:</u> Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle [...].
Topiramate N03AX11 Topiramate Desitin	Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen [...].
Gabapentin N03AX12 Gabapentin Abz	Gabapentin ist als Zusatztherapie bei Erwachsenen und <u>Kindern von 6 Jahren</u> und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert.
Levetiracetam N03AX14 Levetiracetam Abz	Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
Zonisamid N03AX15 Zonisamid Heumann	Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und <u>Kindern ab 6 Jahren</u> .
Clobazam N05BA09 Frisium®	Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.
Pregabalin N03AX16 Pregabalin Abz	Pregabalin Abz wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter.
Lacosamid N03AX18 Vimpat®	Vimpat ist indiziert zur Monotherapie und Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

Retigabin <sup>1</sup> N03AX21 Trobalt®	Trobalt ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, bei denen andere Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden.
---	--

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

---

<sup>1</sup> In Deutschland nicht im Verkehr (Stand: Dezember 2017)

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2017-B-220 (Brivaracetam)**

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 08.11.2017

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews .....	6
Systematische Reviews.....	12
Leitlinien .....	13
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	15
Literatur:.....	16

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Epilepsie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.10.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, 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.

Die Recherche ergab 698 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Indikation:

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern von 4-16 Jahren

### Abkürzungen:

AED	antiepileptic drug
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	Konfidenzintervall
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNTB	Needed to Treat for an additional Beneficial effect
RR	Risk Ratio
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization



## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2016 [2].</b>          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 – Brivaracetam vom 04. August 2016          Vgl. auch IQWiG, 2016 [4,5]</p>	<p><b>Fazit:</b>  <b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b>          Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.</p> <p><b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>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 Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid.          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.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p><b>G-BA, 2014 [3].</b>          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 – Perampanel vom 06. November 2014          Vgl. auch IQWiG, 2014 [6].</p>	<p><b>Fazit:</b>  <b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b>          Perampanel (Fycompa®) ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.</p> <p><b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne 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: Eslicarbazepin<sup>1</sup> oder Gabapentin oder Lacosamid<sup>2</sup> oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin<sup>1</sup> oder Topiramamat oder Valproinsäure oder Zonisamid.          Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis – und Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die</p>

	<p>jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p><u>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 oben benannten Wirkstoffe:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><sup>1</sup> Für Erwachsene. <sup>2</sup> Für Patienten ab 16 Jahren.</p>
--	--

## Cochrane Reviews

<p><b>Ramaratnam S et al., 2016 [10].</b></p> <p>Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the effects of lamotrigine on (1) seizures, (2) adverse effect profile, and (3) cognition and quality of life, compared to placebo controls, when used as an add-on treatment for people with refractory partial epilepsy.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Individuals of any age with partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial, or secondarily generalized tonic-clonic seizures) who had failed to respond to at least one AED (drug-resistant epilepsy).</p> <p><u>Intervention:</u> lamotrigine in addition to conventional antiepileptic drug (AED) treatment</p> <p><u>Komparator:</u> conventional AED treatment plus a matched placebo, or 'no treatment' control</p> <p><u>Endpunkt:</u> (1) Greater than 50% reduction in seizure frequency; (2) Treatment withdrawal; (3) Adverse effects, (4) Cognitive effects, (5) Quality of life</p> <p><u>Recherche:</u> searched The Cochrane Epilepsy Group Specialized Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE until May 2015</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> total 14 RCTs (1958 participants, of which were 38 infants (1 study), 199 children (1 study), and 1721 adults (12 studies)</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> Cochrane 'Risk of bias' tool</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Studienpopulation (Kinder):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- the individuals included in these studies had at least three to four partial seizures a month, despite therapy with a stable AED regime consisting of two or three AEDs, which were appropriate for the type of epilepsy, and were given in adequate doses</li> </ul> <p>Qualität der Studien (Kinder):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- low risk of selection, performance, detection, attrition and reporting bias, unclear risk of other bias due to sponsoring by manufacturer</li> </ul> <p><u>Greater than 50% reduction in seizure frequency</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- significant advantage of lamotrigine over placebo in children (RR=2.64; 95%CI 1.59 to 4.38)</li> </ul> <p><u>Treatment withdrawal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 14 participants withdrew from treatment and 18 from control groups in a parallel study in children: RR = 0.80 [ 0.42, 1.52 ]</li> </ul> <p><u>Adverse effects (children only)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ataxia: 5.15 [ 0.72, 36.64 ]</li> <li>- Dizziness: 4.33 [ 1.27, 14.79 ]</li> <li>- Fatigue: 1.89 [ 0.54, 6.63 ]</li> <li>- Nausea: 5.67 [ 0.81, 39.69 ]</li> </ul>

	<p>- Somnolence: 1.37 [ 0.67, 2.81 ]</p> <p>No data on Cognition and Quality of life in children</p>
<p><b>Pulman J et al., 2014 [9].</b> (assessed as up-to-date Feb 2014)</p> <p>Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren This meta-analysis suggested that lamotrigine was more effective than placebo in reducing seizure frequency, when added to conventionally used antiepileptic drugs in people suffering from refractory partial epilepsy. Only one study recruited children (Duchowny 1999), ... we have no evidence from this review to indicate whether lamotrigine is more or less effective in ... children than in adults.</p> <hr/> <p>1. Fragestellung To evaluate the efficacy and safety of topiramate when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondarily generalised tonic-clonic seizures). <u>Intervention:</u> treatment with topiramate in addition to conventional antiepileptic drug treatment <u>Komparator:</u> a matched placebo/different dose/alternative antiepileptic drug in addition to conventional antiepileptic drug treatment. <u>Endpunkt:</u> (1) Greater than 50% reduction in seizure frequency; (2) seizure freedom, (3) Treatment withdrawal; (4) Adverse effects Recherche: searched Cochrane Epilepsy Group's Specialised Register (until 18 June 2013), Cochrane Central Register of Controlled Trials (until May 2013), MEDLINE (Ovid) (1946 to June 2013), SCOPUS (1823 to 2013), ClinicalTrials.gov, ICTRP <u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> a total of 11 studies of which <u>1 was in children (N=86)</u></p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> Cochrane 'Risk of bias' tool</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Studienpopulation (Studie in Kindern):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- age 1-16</li> <li>- Participants were eligible if they experienced six or more seizures during baseline period of 8 weeks.</li> <li>- one or two antiepileptic drugs.</li> </ul> <p>Qualitätsbewertung (Studie mit Kindern):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Low risk of selection, performance, detection, attrition, reporting and other bias, unclear risk of detection bias (blinding of outcome assessment)</li> </ul> <p><u>50% or greater reduction in seizure frequency</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non-significant advantage of Topiramate over placebo in children: RR [95% CI] = 1.95 [ 0.97, 3.92 ]</li> </ul>

	<p><u>Seizure freedom</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No significant effect in children: RR [95% CI] = 2.20 [0.42, 11.36]</li> </ul> <p><u>Treatment withdrawal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No significant effect in children: RR [95% CI] = 0.22 [0.01, 4.43]</li> </ul> <p><u>Adverse effects (children, only):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficulty with concentration/ concentration impaired/ concentration-attention difficulties: RR [95% CI] = 5.49 [ 0.35, 87.26 ]</li> <li>- Fatigue: RR [95% CI] = 2.20 [ 0.39, 12.44 ]</li> <li>- Somnolence RR [95% CI] = 0.91 [ 0.21, 3.93 ]</li> <li>- Weight loss/decrease RR [95% CI] = 2.20 [ 0.10, 48.99 ]</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Keine Anmerkungen / Schlussfolgerungen / Diskussion im Bezug zu Kindern</p>
<p><b>Al-Bachari S et al., 2013 [1].</b></p> <p>(assessed as up-to-date July 2013)</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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondary generalised tonic-clonic seizures).</p> <p><u>Intervention:</u> treatment with gabapentin in addition to conventional antiepileptic drug treatment</p> <p><u>Komparator:</u> matched placebo/different dose of gabapentin/alternative AED in addition to conventional antiepileptic drug treatment.</p> <p><u>Endpunkt:</u> (1) Greater than 50% reduction in seizure frequency; seizure freedom (2) Treatment withdrawal; (3) Adverse effects</p> <p>Recherche: searched The Cochrane Epilepsy Group Specialized Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE until May 2013)</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> total of 11 studies included, 6 in meta-analysis of which <u>1 was in children (N=247)</u></p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> Cochrane 'Risk of bias' tool</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Study characteristics (study in children):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age range 3 to 12 years</li> <li>- Other AEDs 1- 3</li> <li>- Minimum of four seizures during baseline period of 6 weeks</li> <li>- Study included patients with partial seizures, but 15% to 16% had generalised seizures also</li> </ul> <p>Studienqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unclear risk of selection, performance and detection bias, low risk of attrition and reporting bias</li> </ul> <p><u>Greater than 50% reduction in seizure frequency:</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No significant effect in children: RR (95% CI) = 1.28 (0.76, 2.16)</li> </ul> <p><u>Treatment withdrawal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No significant effect in children RR (95% CI) = 0.81 [ 0.49, 1.34 ]</li> </ul> <p><u>Adverse effects (children, only)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dizziness RR (95% CI) = 1.61 [ 0.16, 16.56 ]</li> <li>- Fatigue RR (95% CI) = 2.15 [ 0.24, 19.54 ]</li> <li>- Headache RR (95% CI) = 0.81 [ 0.21, 3.12 ]</li> <li>- Nausea RR (95% CI) = 1.20 [ 0.38, 3.73 ]</li> <li>- Somnolence RR (95% CI) = 1.79 [ 0.49, 6.51 ]</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Only one trial recruited children only (Appleton 1999) and the estimate for seizure reduction was low in that study.</p>
<p><b>Mbizvo GK et al., 2012 [7].</b> (assessed as up-to-date August 2012) Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review</p>	<p>1. Fragestellung To evaluate the effects of levetiracetam when used as an add-on treatment for people with drug-resistant focal epilepsy.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> experiencing drug-resistant focal epilepsy: that is experiencing focal seizures with or without impairment of consciousness or awareness, with or without evolution to bilateral, convulsive seizures (involving tonic, clonic, or tonic and clonic components) – no cut-off for number of background AEDs and the time period on these</p> <p><u>Intervention:</u> treatment with levetiracetam in addition to conventional AED treatment</p> <p><u>Komparator:</u> placebo in addition to conventional AED treatment</p> <p><u>Endpunkt:</u> (1) 50% or greater reduction in focal seizure frequency; (2) Treatment withdrawal; (3) Adverse effects; (4) Cognitive effects; (5) Quality of Life</p> <p><u>Recherche:</u> searched Cochrane Epilepsy Group Specialised Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials &amp; Medline until August 2012</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> Eleven trials (1861 participants) in total, <u>2 Trials (N=296) in children (age range four to 16 years)</u></p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> Cochrane Risk of Bias Tool</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Studienpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Study 1: participants had to have experienced uncontrolled focal epilepsy for a minimum of six months, with a minimum of one focal seizure during the four weeks prior to screening. This was on a background of one or two AEDs.</li> <li>– Study 2: at least four seizures per four weeks in their eight- or 12-week baseline periods; This was on a background of one to three AEDs.</li> </ul> <p>Qualitätsbewertung:</p>

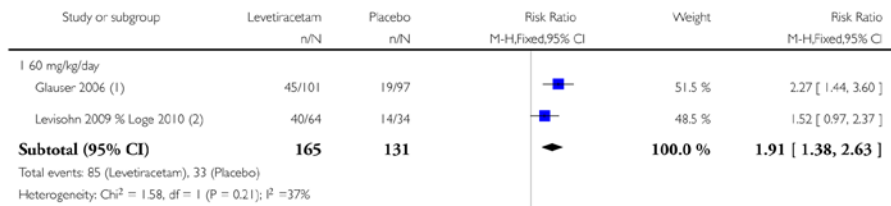
- study 1: unclear risk of selection, performance and detection bias, low risk of attrition and reporting bias;
- study 2: low risk of selection, performance, detection, attrition and reporting bias;

50% or greater reduction in seizure frequency

52% of children are responders on levetiracetam vs 25% on placebo (NNTB=4, 95%CI: 3-7)

Comparison: 1 Levetiracetam versus placebo

Outcome: 1 50% Responders intention to treat

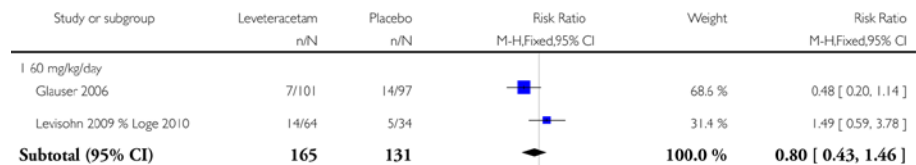


Treatment withdrawal

For children, there was no difference in withdrawal rates among those treated with levetiracetam and those on placebo.

Comparison: 1 Levetiracetam versus placebo

Outcome: 5 Treatment withdrawal



Adverse Events (children, only)

- Most common in children: somnolence (RR 1.90; 99% CI 0.88 to 4.09)
- vomiting (RR 1.22; 99% CI 0.55 to 2.69),
- pharyngitis (RR 1.09; 99% CI 0.47 to 2.50),
- aggression (hostility) (RR 1.72; 99% CI 0.64 to 4.63),
- accidental injury (RR 1.63; 99% CI 0.63 to 4.26)
- General adverse effects: dizziness (children; 1.52; 99%CI 0.47 to 4.94), and fatigue ((asthenia), children; 1.82; 99% CI 0.62 to 5.33)
- Behavioural adverse effects: 22.64% of children were affected (RR 1.90; 99% CI 1.16 to 3.11)

Cognitive Function / Quality of life (children, only)

- results indicate that levetiracetam did not lessen/reduce/impair cognitive function in children;
- statistically significant worsening of scores in aggressive behaviour, externalising syndromes (consisting of aggressive behaviour and rule-breaking behaviour), and total problems in children treated with levetiracetam, but not those treated with placebo.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- At a dose of 60 mg/kg/day, levetiracetam may be expected to be effective in 25% of children (having taken into account a 25% placebo response).

	<ul style="list-style-type: none"><li>- only two RCTs in children (fewer than 300 participants)</li><li>- only one study for behavioural effects: insufficient evidence to make firm conclusions about the behavioural and emotional effects of levetiracetam on children. When taken in combination, our two analyses of behavioural effects (i.e. an analysis of adverse effects pertaining to changes in behaviour and a review of data from neuropsychological tests) do seem to suggest that some adverse changes in behaviour are likely in children on levetiracetam. The general consensus in literature is that levetiracetam does demonstrate some unfavourable behavioural effects in children (Verrotti 2010), but this is yet to be validated.</li></ul>
--	---



## **Systematische Reviews**

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

## Leitlinien

<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [8].</b></p> <p>Epilepsies: diagnosis and management</p>	<p>Clinical guidelines are defined as 'systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate healthcare for specific clinical circumstances'. 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> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Formulierung von PICO-Fragen</li> <li>- Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken (bis 3 Juni 2010), Datenextraktion, Qualitätsbewertung der identifizierten Literatur</li> <li>- Ein regelmäßiger Abgleich der Empfehlung mit neuer Evidenz findet statt (letztmalig 10 September 2013 – Evidence Update 53). Im Bezug zur Indikation wurde neue Evidenz identifiziert, die zu einer Änderung der bisherigen Empfehlungen führen könnte. (The evidence may, therefore, have a potential impact on the guideline, although the details of any impact are outside the scope of the Evidence Update. Decisions on how the new evidence may impact guidance will not be possible until the guidance is reviewed by NICE following its published processes and methods.)</li> <li>- Bewertung der Evidenz und Stärke der Empfehlung nach GRADE</li> <li>- keine direkte Verknüpfung der Empfehlungen mit der Evidenz</li> </ul> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <p>Keine getrennte Betrachtung von Kindern und Erwachsenen (Recent EMA decisions regarding licensing of AEDs for use in children indicate that for 'focal epilepsies especially cryptogenic and symptomatic, and idiopathic generalised epilepsies, with absences, myoclonic and/or generalised convulsive seizures, the efficacy of AEDs seems to be comparable in childhood and adulthood. Focal epilepsies in children older than 4 years old have a similar clinical expression to focal epilepsies in adolescents and adults. In refractory focal epilepsies, the results of efficacy trials performed in adults could to some extent be extrapolated to children provided the dose is established.' As a result of this, and with the agreement of the GDG, data for adults and children was combined in refractory focal seizures.)</p>
	<p>Recommendations:</p> <p>85. Offer carbamazepine or lamotrigine as first-line treatment to children, young people and adults with newly diagnosed focal seizures. [new 2012]</p> <p>86. Levetiracetam is not cost effective at June 2011 unit costs. Offer levetiracetam, oxcarbazepine or sodium valproate (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) if carbamazepine and lamotrigine are unsuitable or not tolerated. If the first AED tried is ineffective, offer an alternative from these five AEDs. Be aware of the teratogenic risks of sodium valproate (see recommendation 83).[new 2012]</p>

87. Consider adjunctive treatment if a second well-tolerated AED is ineffective (see recommendations 85 and 86). [new 2012]

88. 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 (see recommendations 85 and 86) are ineffective or not tolerated. Be aware of teratogenic risks of sodium valproate (see recommendation 83). [new 2012]

Trade off between clinical benefits and harms:

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 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

The quality overall was generally low or very low.

Neue Evidenz aus Evidenzupdate:

The evidence suggests that compared with placebo, adjunctive treatment with perampanel 4–12 mg once daily reduces seizure frequency in people aged 12 years and older with uncontrolled focal seizures.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 16.10.2017

#	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	#4 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 16.10.2017

#	Suchfrage
1	epilepsies, partial[MeSH Terms]
2	((epilep*[Title/Abstract]) OR seizure*[Title/Abstract])
3	((((((((((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])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	#5 AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((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]) 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])))
7	#6 AND ("2012/10/1"[PDAT] : "2017/10/16"[PDAT])
8	#7 NOT retracted publication[ptyp]
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.10.2017

#	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[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
6	(#5) NOT retracted publication[ptyp]
7	(#6) AND ("2012/10/1"[PDAT] : "2017/10/16"[PDAT])

## Literatur

1. **Al-Bachari S, Pulman J, Hutton JL, Marson AG.** Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(7):Cd001415. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001415.pub2/abstract>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Brivaracetam vom 04. August 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2675/2016-08-04\\_AM-RL-XII\\_Brivaracetam\\_D-208\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2675/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_BAnz.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Perampanel vom 06. November 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2091/2014-11-06\\_AM-RL-XII\\_Perampanel\\_2014-05-15-D-106\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2091/2014-11-06_AM-RL-XII_Perampanel_2014-05-15-D-106_BAnz.pdf).
4. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Brivaracetam - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-08 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 391). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-08\\_Brivaracetam\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
5. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Brivaracetam (Epilepsie) - Addendum zum Auftrag A16-08; Auftrag A16-38 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 409). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-08\\_Brivaracetam\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Perampanel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-16 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 217). URL: [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).
7. **Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG.** Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2012(9):Cd001901. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001901.pub2/abstract>.
8. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Epilepsies: diagnosis and management [online]. 02.2016. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 17.10.2017]. (Clinical guideline; Band 137). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/full-guideline-pdf-6664855034>.
9. **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 [online]. 2014(2):Cd001417. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001417.pub3/abstract>.

10. **Ramaratnam S, Panebianco M, Marson AG.** Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(6):Cd001909. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001909.pub2/abstract>.