

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-091 Perampanel

Stand: Juni 2019

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

Perampanel (2019-B-091)

Zur Behandlung der Epilepsie (fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

„nicht angezeigt“

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

Beratungen

- 2013-B-088 Perampanel (UA am 08.10.2013 und 22.10.2013)
- 2011-B-037 Perampanel (UA am 24.01.2012)

Beschlüsse

- D-371 Brivaracetam (Beschluss vom 17.01.2019)
- D-208 Brivaracetam (Beschluss vom 04.08.2016)
- D-106 Perampanel (Beschluss vom 06.11.2014)
- D-036 Perampanel (Beschluss vom 07.03.2013)

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:	
Perampanel N03AX22 Fycompa® 2, 4, 6, 8, 10 und 12 mg Filmdoubletten	Fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung: Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren mit Epilepsie.
Oxcarbazepin N03AF02 z.B. Oxcarbazepin HEXAL 60, 150, 300, 600 mg Filmdoubletten	Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen . Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren .
Eslicarbazepinacetat N03AF04 Zebinix®	– Monotherapie zur Behandlung partieller epileptischer Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie. – Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung.
Valproinsäure N03AG01 z.B. Convulex® 300 und 500mg magensaftresistente Kapsel	Zur Behandlung von: – Generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen, – fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen- und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen. <i>Hinweis:</i> Bei Kleinkindern sind valproinsäurehaltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel erster Wahl; Convulex sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden. Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder ab 3 Monaten.
Vigabatrin N03AG04	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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sabril®	vertragen wurden. Aus FI 4.2: Dosierungshinweise für Kinder ab 10 kg .
Lamotrigin N03AX09 z.B. Lamotrigin acis 25, 50, 100 und 200 mg Tabletten	Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren – Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie bei Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gas-taut-Syndrom. – Monotherapie typischer Absencen.
Topiramat N03AX11 z.B. Topamax® 25, 50, 100 und 200 mg Filmtabletten	Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren , Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut Syndrom assoziiert sind.
Gabapentin N03AX12 z.B. Gabapentin - 1A Pharma® 100, 300 und 400 mg Hartkapseln	Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert.
Levetiracetam N03AX14 Keppra®	Indiziert zur Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
Zonisamid N03AX15 Zonegran®	Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren . Aus FI 4.2: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zonegran® bei Kindern unter 6 Jahren oder einem Körpergewicht unter 20 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 20 kg liegen nur eingeschränkte Daten aus klinischen Studien vor. Daher ist bei der Behandlung von Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 20 kg Vorsicht geboten.
Lacosamid	Indiziert zur Monotherapie und Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

N03AX18 Vimpat®	und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.
Clobazam N05BA09 Frisium®	Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen , die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren. (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder ab 6 Jahren)
Brivaracetam N03AX23 Briviact®	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.
Carbamazepin N03AF01 z.B. Carbadura® 200, 300, 400 und 600 mg Retardtabletten	Epilepsie – generalisierte tonisch-klonische Anfälle – partielle Anfälle (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder ab unter 1 Jahr)
Primidon N03AA03 z.B. Primidon Holsten 250 mg Tabletten	Partielle Anfälle mit und ohne Generalisation zu tonisch-klonischen Anfällen, primär generalisierende tonisch-klonische Anfälle, Absencen, myoklonische Anfälle des Jugendlichen. (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder ab 6 Monaten)
Phenytoin N03AB02 z.B. Phenhydan®	Fokal eingeleitete generalisierende und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Grand mal) sowie einfache (z.B. Jackson Anfälle) und komplexe Partialanfälle (z.B. Temporallappenanfälle). Prophylaxe von Krampfanfällen, z.B. bei neurochirurgischen Eingriffen. Neurogene Schmerzzustände vom Typ des Tic-douloureux und andere zentrale oder periphere neurogene Schmerzzustände, wenn andere Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren oder nicht durchführbar sind. (Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen bereits für Kinder unter 6 Jahren)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Stand Mai 2019

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-091 (Perampanel)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Mai 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	18
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	22
Referenzen	24

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
AED	antiepileptic drug
(S)AE	(serious) adverse events

1 Indikation

Fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung: Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren mit Epilepsie.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation fokale Anfälle/Epilepsie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.05.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 631 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 9 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [3].

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

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

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

1 Zulassung für Kinder über 6 Jahre

2 Zulassung für Kinder ab 6 Jahren

3 Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Panebianco M et al., 2018 [8].

New search for studies and content updated (no change to conclusions)

Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy

Fragestellung

To evaluate the efficacy and tolerability of gabapentin when used as an add-on treatment for people with drug-resistant focal epilepsy.

Methodik

Population:

- People of any age with drug-resistant focal epilepsy (i.e. experiencing simple focal, complex focal or secondary generalised tonic-clonic seizures).

Intervention:

- gabapentin in addition to conventional AED

Komparator:

- matched placebo, different dose of gabapentin or alternative AED in addition to conventional AED

Endpunkte:

- reduction in seizure frequency of 50% or more, seizure freedom, treatment withdrawal, adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Register of Studies (CRSWeb, 20March 2018), MEDLINE (Ovid, 1946 to 20 March 2018), ClinicalTrials.gov (20 March 2018) and the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, 20 March 2018)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 trials representing 2 607 randomised participants
- one trial recruited children only (Appleton 1999): parallel trial compared gabapentin to a placebo, children aged less than 12 years with a minimum of four seizures during the six weeks baseline period, treatment period of 12 weeks, 128 participants received placebo and 119 participants received gabapentin dose dependent on body weight
- one Indian trial included 52 children and adults aged 10 – 60 years (notes: as no clear baseline period, excluded from meta-analysis)

Referenzen aus dem Review:

Appleton R, et al. and the Gabapentin Paediatric Study Group. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12 week, multicentre, double blind placebo controlled study. *Epilepsia* 1999;40(8): 1147–54.

Sethi A, et al. Gabapentin and lamotrigine in Indian patients of partial epilepsy refractory to carbamazepine. *Neurology India* 2002;50(3):359–63.

Charakteristika der Population:

- all participants (adults and children) were previously taking at least one antiepileptic medicine and were continuing to have seizures

Qualität der Studien:

- studies rated at low to unclear risk of bias due to information on each risk of bias domain not being available
- overall quality of evidence (using the GRADE approach) as low to moderate due to potential attrition bias:
 - o missing outcome data,
 - o imprecise results with wide confidence intervals

Studienergebnisse:

- overall RR for reduction in seizure frequency of 50% or more compared to placebo: 1,89 (95% confidence interval (CI) 1,40 to 2,55; 6 trials, 1 206 participants; moderate-quality evidence)
- RR for treatment withdrawal compared to placebo: 1,05 (95% CI 0,74 to 1,49; 6 trials, 1 206 participants; moderate-quality evidence)
- Adverse effects significantly associated with gabapentin compared to placebo (RRs as follows):
 - o ataxia 2.01 (99% CI 0.98 to 4.11; 3 studies, 787 participants; low-quality evidence),
 - o dizziness 2.43 (99% CI 1.44 to 4.12; 6 studies, 1206 participants; moderate-quality evidence),
 - o fatigue 1.95 (99% CI 0.99 to 3.82; 5 studies, 1161 participants; low-quality evidence) and
 - o somnolence 1.93 (99% CI 1.22 to 3.06; 6 studies, 1206 participants; moderate quality evidence)
- no significant differences for adverse effects of headache or nausea
- **Appleton 1999:** seizure reduction was low
 - o data not included in dose regression models, as participants were not randomised to a specific daily dose
 - o 3/119 participants receiving gabapentin seizure-free compared to 1/128 participants receiving placebo
- no important heterogeneity identified - no subgroup analysis conducted

Anmerkung/Fazit der Autoren

Gabapentin has efficacy as an add-on treatment in people with drug-resistant focal epilepsy. However, the trials reviewed were of relatively short duration and provide no evidence for the long-term efficacy of gabapentin beyond a three-month period. The results cannot be extrapolated to monotherapy or to people with other epilepsy types.

Ramaratnam S et al., 2016 [9].

Edited (no change to conclusions)

Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy

Fragestellung

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.

Methodik

Population:

- 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)

Intervention:

- lamotrigine in addition to conventional antiepileptic drug (AED) treatment

Komparator:

- conventional AED treatment plus a matched placebo, or 'no treatment' control

Endpunkte:

- greater than 50% reduction in seizure frequency, treatment withdrawal, adverse effects, cognitive effects, quality of life

Recherche/Suchzeitraum (for this update):

- Cochrane Epilepsy Group Specialized Register (28 May 2015), CENTRAL (The Cochrane Library 2015, Issue 4), MEDLINE (Ovid, 1946 to May 2015), and reference lists of articles, the manufacturers of lamotrigine (GlaxoSmithKline) contacted

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- no new studies for this update identified, results are unchanged
- five parallel add-on studies and eight cross-over studies plus
- one parallel add-on study with a responder-enriched design in infants (Piña-Garza JE, et al. 2008)
- total: 1 958 participants (38 infants, 199 children, and 1 721 adults)
- Duchowny 1999 recruited only children (27% less than 6 years old, 60% between 6 to 12 years and 11% over 12 years age)
- Piña-Garza 2008 enrolled only infants aged one to 24 months of age

Referenzen aus dem Review:

Duchowny M, et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. *Neurology* 1999;53(8):1724–31.

Piña-Garza JE, et al. Adjunctive lamotrigine for partial seizures in patients aged 1 to 24 months. *Neurology* 2008;70:2099–108.

- Baseline phases ranged from 4 to 12 weeks; treatment phases from 8 to 36 weeks.

Charakteristika der Population:

- adults or children with refractory focal epilepsy

Qualität der Studien:

- eleven studies (1 243 participants) with low risk of bias
- three (715 participants) with unclear risk of bias due to lack of reported information around study design
- effective blinding reported in three studies (504 participants)
- overall: high to moderate quality of evidence, due to incomplete data for some outcomes

Studienergebnisse (for children):

- 50% or greater reduction in **seizure frequency**
 - o RR was 2.64; 95% CI 1.59 to 4.38 (Duchowny 1999), indicating that lamotrigine significantly more effective than placebo in reducing seizure frequency
 - o no responder rates for the infants in Piña-Garza 2008 calculated: primary end point was exit due to treatment failure
- **treatment withdrawal** (for any reason)
 - o 14 participants withdrew from treatment and 18 from control groups in a parallel study in children (Duchowny 1999)
 - o 11 participants withdrew from treatment and 16 withdrew from control groups in a parallel study in infants (Piña-Garza 2008)
- **adverse events** significantly associated with lamotrigine in children: dizziness
 - o more often reported with lamotrigine: ataxia, fatigue, nausea, somnolence
- limited data precluded conclusions about effects on **cognition** and **quality of life**
- no important heterogeneity between studies for any of the outcomes

Anmerkung/Fazit der Autoren

Lamotrigine as an add-on treatment for partial seizures appears to be effective in reducing seizure frequency, and seems to be fairly well tolerated. However, the trials were of relatively short duration and provided no evidence for the long-term. Further trials are needed to assess the long-term effects of lamotrigine, and to compare it with other add-on drugs.

Since we did not find any new studies, our conclusions remain unchanged.

3.3 Systematische Reviews

Chen D et al., 2019 [2].

A meta-analysis of levetiracetam for randomized placebo-controlled trials in patients with refractory epilepsy

Fragestellung

The objective of this study was to investigate the efficacy and safety profile of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory epilepsy.

Methodik

Population:

- refractory epilepsy, regardless of age and gender

Intervention:

- levetiracetam

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- responder or seizure freedom rate, adverse events (AEs) including dropouts owing to AEs and SAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception up to May 31, 2018: EMBASE, MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library PubMed, Google Scholar, Chinese National Knowledge Infrastructure and Wanfang Data databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 RCTs with 3 205 participants included in current meta-analysis
- three involved children [10,26,28] with age ranging from 1 month

Referenzen aus dem Review:

10. Piña-Garza JE, et al. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009;50(5):1141–1149.

26. Glauser TA, et al. Double-blind placebocontrolled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology*. 2006;66(11):1654–1660.

28. Levisohn PM, et al, N01103 Levetiracetam Study Group. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*. 2009;50(11):2377–2389.

- two used maximum dosage of 60 mg/kg/day [26,28], the remaining one used slightly less, at a maximum of 50 mg/kg/day [27]

- trial of Piña-Garza et al only lasted 7 days, which may bring about potential risk of bias for outcomes

Charakteristika der Population:

- 15 RCTs involved patients with refractory partial-onset seizures

Qualität der Studien:

- all to be double-blind trials, quality assessment for all not very high
- Glauser TA, et al. 2006: low risk of bias, because sequence generation and allocation method described
- Piña-Garza JE, et al. 2009 und Levisohn PM, et al, 2009: risk of selection bias, mainly because insufficient information for random list generation and allocation concealment not reported
- Piña-Garza JE, et al. 2009: high risk of bias, for the number of patients reported after treatment was not consistent with the initial number
- no potential publication bias across included studies

Studienergebnisse (subgroup analysis based on age <16 years vs. >16 years):

- **50% reduction from baseline:** adult patients treated with levetiracetam had a slightly better efficacy of responder rate than children (RR =2.08, 95% CI 1.83–2.34 and RR =1.94, 95% CI 1.46–2.57).
- **Seizure freedom** from baseline: no statistically significant difference between groups of age
- **SAE and side effects leading to withdrawal:** no statistically significant difference between children and adults
- **most common AEs:**
 - o somnolence, asthenia (fatigue): no statistically significant difference between children and adults, even though children had a higher occurrence
 - o other side effects: dizziness, infection, nasopharyngitis, nausea, anxiety, irritability

Anmerkung/Fazit der Autoren

Levetiracetam is an effective anti-epileptic drug for both adults and children with generalized or partial-onset refractory seizures at 1,000–3,000 or 60 mg/kg/day, with a favorable adverse event profile.

Kommentare zum Review

- *The authors report no conflicts of interest in this work.*
- *Keine Informationen zur Finanzierung der Arbeit*
- *There were only three trials that involved children and one of them had a study period of only 7 days - results for children should be regarded with caution.*
- *Subgruppenanalyse "Kinder vs. Erwachsene" beantwortet nur indirekt die Fragstellung.*
- *In der Subgruppe der Erwachsenen sind verschiedene Epilepsieformen summiert.*

Cao Y et al., 2019 [1].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 31 articles (1 763 patients): 18 prospective self-controlled studies and 13 retrospective studies
 - o 3 RCTs (Glauser et al., 2006; Levisohn et al., 2009; Pina-Garza et al., 2009)

Charakteristika der Population:

- characteristics of the included studies summarized in Supplementary 1 (Anmerkung: liegt nicht vor)

Qualität der Studien:

- RCTs: low risk

Studienergebnisse (nur RCTs):

- **50% responder rate:** 412 patients (LEV, n=225; placebo, n=187), no statistically significant heterogeneity, Fixed-effect model RR=1.98 (95% CI: 1.49–2.63), LEV group significantly more effective than placebo group
- **seizure freedom rate:** LEV, n=250; placebo, n=212; no statistically significant heterogeneity, fixed-effect model RR=5.12 (95% CI: 2.09–12.51), LEV group significantly more effective than placebo group
- **median percentage reduction rate:** keine Meta-Analyse aus den RCTs
- **TEAE rate:** RR=1.03 (95% CI: 0.93–1.13), favoring LEV treatment associated with a significant higher incidence of TEAEs
- **adverse drug reactions (ADR) related treatment emergent adverse events (TEAE)** rate: RR=1.45 (95% CI: 1.13–1.86), favoring LEV treatment associated with a significant higher incidence of TEAEs
- **withdrawal rate and ADR-related withdrawal rate** compared LEV group and placebo group, no statistically significant heterogeneity, no statistical significant differences

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

- *study supported by National Natural Science Foundation of China ..., Natural Science Foundation of Guangdong Province, China ..., Fundamental Research Funds for the Central Universities ...*
- *research conducted in absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest*
- *Qualitätsbewertung der Studien positiver als bei Chen D, et al. 2019*
- *Quellenangaben der eingeschlossenen Studien entsprechen Chen D, et al. 2019 (siehe oben)*

Fragestellung

This study conducted a systematic review evaluating the effectiveness of newer antiepileptic drugs (AEDs) (namely, lamotrigine, levetiracetam, topiramate, vigabatrin, zonisamide, oxcarbazepine, perampanel, gabapentin, and stiripentol) as add-on for treatment of focal epilepsy in children.

MethodikPopulation:

- children aged less than 18 years old with diagnosis and seizure outcome of focal seizure

Intervention:

- newer AEDs was used as adjunct treatment

Komparator:

- placebo or older AEDs treatment

Endpunkte:

- responder rate (more than 50% seizure reduction from baseline) or seizure free events, withdrawal rate due to adverse events and ineffective treatment, and total numbers of treatment-emergent adverse events (TEAE), adverse events of somnolence, nausea and/or vomiting, aggressive behaviour, dizziness, headache, rhinitis and rash

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Medline, and Cochrane Library, from inception to January 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- based on the recommendations from the Cochrane review

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 12 articles fulfilled the inclusion criteria

Study	Comparative treatment	Study design	n	Age ranges (years)
1 Appleton et al. (1999)	GBP vs PCB	6 weeks baseline, 12 weeks treatment	247	3–12
2 Chiron et al. (1996)	VGB vs PCB	8 weeks baseline, 16 weeks treatment	28	1.5–18.5
3 Chiron et al. (2006)	STP vs PCB	8 weeks	32	2.2–15.3
4 Duchowny et al. (1999)	LTG vs PCB	8 weeks baseline, 18 weeks treatment	199	2–16
5 Elterman et al. (1999)	TPM vs PCB	8 weeks baseline, 16 weeks treatment	86	2–16
6 Glauser et al. (2000)	OXC vs PCB	56 days baseline, 112 days treatment	267	3–17
7 Glauser et al. (2006)	LEV vs PCB	8 weeks baseline, 14 weeks treatment	198	4–16
8 Guerrini et al. (2013)	ZNS vs PCB	8 weeks baseline, 12 weeks treatment	207	6–17
9 Novotny et al. (2010)	TPM vs PCB	20 days treatment	149	1–24 mth
10 Pina-Garza et al. (2008)	LTG vs PCB	48 weeks treatment (maximum treatment duration)	204	1–24 mth
11 Pinea-Garza et al. (2009)	LEV vs PCB	2 days baseline, 5 days treatment	116	1 mth to <4 years
12 Rosenfeld et al. (2015)	PMP vs PCB	6 weeks titration, 13 weeks maintenance	143	12–17

GBP: Gabapentin; LTG: Lamotrigine; LEV: Levetiracetam; n: No. of children; OXC: Oxcarbazepine; PCB: placebo; PMP: Perampanel; STP: Stiripentol; TPM: Topiramate; VGB: Vigabatrin; ZNS: Zonisamide; mth: month(s)

- median number of participants: 174 (range 28–267)
- median treatment duration: 147 days (range 7–336 days)

Charakteristika der Population:

- children with inadequate control of epilepsy
- age ranged from 0 to 18 years old
 - o two studies specifically evaluated the effectiveness of AEDs in infants (i.e 1–24 months old) and one study in children less than four years old respectively (Pina-Garza et al., 2008; Pinea-Garza et al., 2009; Novotny et al., 2010)
 - o much younger than the other studies, also analysed separately to check for difference in treatment effect, result showed no significant difference from the main analysis where these studies were included

Qualität der Studien:

- Heterogeneity and quality of the included studies were considered acceptable with about 40–50% of studies reporting low risk of bias
- Appleton et al. (1999): high risk of bias as it recruited patients based on the availability of interventions, not randomly generated
- most studies did not adequately describe the process of blinding of outcome assessment (65% of studies), and the amount, nature or handling of incomplete data (75% of studies) resulting in unclear risk of detection and attrition bias respectively
- most studies (60%) did not adequately report all the primary or secondary outcomes

Studienergebnisse:

- OR for responder=2.15 (95%CI:1.72, 2.69)
- OR for seizure-free=1.99 (95%CI:0.72, 5.48)
- OR for withdrawal rates=0.69 (95%CI:1.13, 2.39)
- Adverse events comparatively higher than placebo (OR:1.64, 95%CI:1.13, 2.39)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In our updated review, newer AEDs as adjunct therapy for focal epilepsy in children have trends of better effectiveness compared to placebo. Newer AEDs are associated with statistically more children with >50% seizure reduction, and a trend of better seizure freedom. Their tolerability would also be considered acceptable with the observed low withdrawal rate. However, the relative lack of well-conducted RCTs evaluating their effectiveness against other active AED treatment in children would not facilitate evidence-based practice.

This highlights the knowledge gap and the need for more well-conducted RCTs against active treatments to ascertain the long term effectiveness and the role of newer AEDs in managing epilepsy in children.

Kommentare zum Review

- *Stiripentol für die Fragestellung der Evidenzsynopse nicht relevant wegen fehlender Zulassung im Anwendungsgebiet (1 Studie)*
- *no conflicts of interests to declare with regard to the content of this article*
- *research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors*

The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look

Fragestellung

By highlighting the common and uncommon adverse effects of levetiracetam and their relative importance in terms of statistical significance we update the information available on the adverse effects profile of levetiracetam.

Methodik

Population:

- partial-onset seizures (with or without secondary generalisation) that were refractory to one to three AEDs

Intervention:

- levetiracetam in addition to conventional AED drug treatment

Komparator:

- matched placebo pills in addition to conventional AED drug treatment

Endpunkte:

- adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases EMBASE (1974–April 2015), MEDLINE (1946–April 2015), PubMed and the Cochrane library

Qualitätsbewertung der Studien:

- keine

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 trials included in review (1 831 participants)
 - 2 trials included children: 198 (children) Glauser 2006 [11], 98 (children) Levisohn 2009 [12]

Charakteristika der Population:

- nicht näher beschrieben

Qualität der Studien:

- adverse effects published if greater than 5% or 10% of the participants in any treatment group had been affected
- treatment period durations ranged between 12 and 24 weeks between the trials
 - titration ranging from zero to four weeks
 - maintenance ranging from 8 to 12 weeks
- Levetiracetam tested at a 60 mg/kg/d dose in paediatric trials

Studienergebnisse:

- adverse effects (in decreasing order of frequency): somnolence; headache; asthenia; accidental injury; dizziness; infection; pharyngitis; pain; rhinitis; abdominal pain; flu syndrome; vomiting; diarrhoea; convulsion; nausea; increased cough; anorexia; upper respiratory tract infection; hostility; personality disorder; urinary tract infection; nervousness; depression; aggression; back pain; agitation; emotional lability; psychomotor hyperactivity; pyrexia; rash; ECG abnormalities; decreased appetite; nasal congestion; irritability; abnormal behaviour; epistaxis; insomnia; altered mood; anxiety; bloody urine; diplopia; dissociation; memory impairment; pruritis; increased appetite; acne; and stomach discomfort
- **Significant adverse effects** (analysis levetiracetam vs. placebo restricted to 296 children only)
 - o none of the adverse effects (including those of words pertaining to infection) retained statistical significance
- **Behavioural effects** (across children)
 - o these affected 40.6% and 21.4% on levetiracetam and placebo, respectively (RR 1.90, CI 1.16–3.11, Chi2 p = 0.64), demonstrating significance

Anmerkung/Fazit der Autoren

This review updates the adverse effects profile data on levetiracetam use by empirically reporting its common and uncommon adverse effects and analysing their relative importance statistically using data from a group of trials that possess low Risk of Bias and high Quality of Evidence GRADE scores.

Kommentare zum Review

- *Pete Dixon was funded jointly by UCB and Eisai through their support of the National Audit of Seizure management in Hospitals (NASH). Gashirai Mbizvo and Tony Marson are employees of the National Health Service (NHS). Pete Dixon is employed by The University of Liverpool. Jane Hutton is employed by The University of Warwick. The views and opinions expressed within this article do not necessarily reflect those of the NHS, the HTA, or the Department of Health. The researchers are independent from the funders.*
- *Quellenangaben der eingeschlossenen Studien entsprechen Chen D, et al. 2019 (siehe oben)*

3.4 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [6].

Epilepsies: diagnosis and management

Fragestellung

16. What AED treatment should be used in adults and children?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: aktuelle Version ist Ergebnis der zweijährlichen Überprüfung (siehe „Surveillance report 2018 – Epilepsies: diagnosis and management (2012) NICE guideline CG137“ [7])

Recherche/Suchzeitraum:

- for Cochrane reviews between 11 September 2013 and 19 December 2017
- relevant ongoing research, National Institute for Health Research (NIHR) signals, policy and guidance documents

LoE/GoR

- GRADE-Systematik

Sonstige methodische Hinweise

- Overall decision
 - o After considering the guideline content, all the evidence and views of topic experts, the surveillance team recommend that NICE guideline CG137 on epilepsies: diagnosis and management requires a full update.
- 1.9.3 Pharmacological treatment of focal seizures
 - o Impact statements: The new evidence supports the current recommendations concerning the use of vigabatrin, lacosamide, eslicarbazepine acetate, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, pregabalin, tiagabine, topiramate and zonisamide as adjunctive treatments for refractory focal seizures. The guideline does not recommend felbamate or stiripentol as adjunctive treatments and current evidence does not indicate that this would change. The evidence concerning the effectiveness and safety profile of losigamone and brivaracetam (which are not currently recommended) as an adjunctive treatment for focal seizures could be considered in an update, however losigamone is not currently available in the UK.

- o Evidence concerning the use of perampanel as a first-line and adjunctive treatment should be considered during the update of this section. - New evidence identified that may change current recommendations.

Anmerkung: Alle Informationen zur Evidenzbasis sind in Anhängen der Leitlinie enthalten. Unklar bleibt der Extrapolationsprozess für die Empfehlungen für Kinder.

1.9.3 Pharmacological treatment of focal seizures

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

Empfehlung 1.9.3.1 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Offer carbamazepine or lamotrigine as first-line treatment to children, young people and adults with newly diagnosed focal seizures. [new 2012]

Empfehlung 1.9.3.2 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Levetiracetam is not cost effective at June 2011 unit costs[13]. 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. Follow the MHRA safety advice on sodium valproate. [2018]

Empfehlung 1.9.3.3 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

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

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

Empfehlung 1.9.3.4 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

Offer carbamazepine, clobazam[14], gabapentin[15], 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 1.9.3.1 and 1.9.3.2) are ineffective or not tolerated. Follow the MHRA safety advice on sodium valproate. [2018]

Empfehlung 1.9.3.5 (Empfehlungsgrad: siehe Formulierung)

If adjunctive treatment (see recommendation 1.9.3.4) is ineffective or not tolerated, discuss with, or refer to, a tertiary epilepsy specialist. Other AEDs that may be considered by the tertiary epilepsy specialist are eslicarbazepine acetate[15], lacosamide, phenobarbital, phenytoin, pregabalin[15], tiagabine, vigabatrin and zonisamide[15]. Carefully consider the risk–benefit ratio when using vigabatrin because of the risk of an irreversible effect on visual fields. [new 2012]

[13] Estimated cost of a 1500 mg daily dose was £2.74 at June 2011. Cost taken from the National Health Service Drug Tariff for England and Wales.

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

[15] Treatment with AEDs is associated with a small risk of suicidal thoughts and behaviour; available data suggest that the increased risk applies to all AEDs and may be seen as early as 1 week after starting treatment.

MHRA advice on valproate: In April 2018, we added warnings that valproate treatment must not be used in girls and women including in young girls below the age of puberty, unless alternative treatments are not suitable and unless the conditions of the pregnancy prevention programme are met. Valproate must not be used in pregnant women. See also the MHRA

toolkit to ensure female patients are better informed about the risks of taking valproate during pregnancy. See update information for more details.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Zur Fragestellung konnten keine relevanten ergänzenden Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2019)
am 06.05.2019**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] this term only
2	MeSH descriptor: [Epilepsies, Partial] explode all trees
3	(epilep* OR seizure* OR convulsion*):ti
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from May 2014 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.05.2019

#	Suchfrage
1	Epilepsies, Partial[mh]
2	(epilep*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab])
3	((((((((((((partial[tiab] OR focal[tiab])) OR (benign[tiab] AND occipital[tiab])) OR (gelastic[tiab] OR amygdalo-hippocampal[tiab] OR rhinencephalic[tiab])) OR ("occipital lobe"[tiab]) OR ("temporal lobe"[tiab]) OR "lateral temporal"[tiab] OR ("frontal lobe"[tiab]) OR (cingulate[tiab] OR opercular[tiab] OR "orbito frontal"[tiab] OR "supplementary motor"[tiab])) OR (abdominal[tiab] OR digestive[tiab] OR subclinical[tiab] OR uncinate[tiab])) OR ("localization related"[tiab] OR "localisation related"[tiab])) OR psychomotor[tiab] OR (versive[tiab])) OR (sensory[tiab] OR gustatory[tiab] OR olfactory[tiab] OR vertiginous[tiab]))
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	((#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR

	literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	(#6) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.05.2019

#	Suchfrage
1	Epilepsy[mh:noexp]
2	Epilepsies, Partial[mh]
3	(epilep*[ti] OR seizure*[ti] OR convulsion*[ti])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Cao Y, He X, Zhao L, He Y, Wang S, Zhang T, et al.** Efficacy and safety of Levetiracetam as adjunctive treatment in children with focal onset seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2019;153:40-48.
2. **Chen D, Bian H, Zhang L.** A meta-analysis of levetiracetam for randomized placebo-controlled trials in patients with refractory epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:905-917.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Januar 2019 - Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, Patienten ab 4 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 28.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-378/2019-01-17_Geltende-Fassung_Brivaracetam-nAWG_D-371.pdf.
4. **Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG.** The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. *Int J Neurosci* 2014;124(9):627-634.
5. **Mohd-Tahir NA, Li SC.** Meta-analyses of newer antiepileptic drugs as adjunct for treatment of focal epilepsy in children. *Epilepsy Res* 2018;139:113-122.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Epilepsies: diagnosis and management [online]. 04.2018. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 07.05.2019]. (Clinical guideline; Band 137). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/full-guideline-pdf-4840753069>.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Surveillance report 2018 – Epilepsies: diagnosis and management (2012) NICE guideline CG137 [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 07.05.2019]. (Surveillance report). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/surveillance-report-2018-epilepsies-diagnosis-and-management-2012-nice-guideline-cg137-pdf-6210373396165>.
8. **Panebianco M, Al-Bachari S, Weston J, Hutton JL, Marson AG.** Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(10):CD001415. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001415.pub3>.
9. **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://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001909.pub2>.