Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2022-B-350 Cannabidiol

Stand: März 2023

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Cannabidiol **[zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndrom]** **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	Für Anfälle im Zusammenhang mit dem Lennox-Gestaut-Syndrom: • Beschluss zu Cannabidiol vom 15.04.2021 Im Anwendungsgebiet Epilepsie: • Beschluss zu Cenobamat vom 19.11.2021 • Beschluss zu Cannabidiol am 15.04.2021 (Dravet) und 04.11.2021 (Tuberöse Sklerose) • Beschluss zu Vigabatrin vom 19.12.2019 • Beschluss zu Brivaracetam vom 04.08.2016, 17.01.2019 und 01.09.2022 • Beschluss zu Perampanel vom 06.11.2014, 17.05.2018 und 03.06.2021 • Beschluss zu Retigabin vom 03.07.2014
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 Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cannabidiol N03AX2 Epidylex®	„Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem **Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)** oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.“
Clonazepam N03AE01 Rivotril® Tabletten	Rivotril ist vor allem als Zusatztherapie oder in Fällen von Nichtansprechen auf andere Arzneimittel zur Behandlung der meisten Formen der Epilepsie, insbesondere von Absencen, inklusive atypischen Absencen**, Lennox-Gastaut-Syndrom** sowie myoklonischen und atonischen Anfällen indiziert.Bei infantilen Krampfanfällen (inklusive des West-Syndroms) und tonisch-klonischen Anfällen ist Rivotril ausschließlich als Zusatztherapie oder bei Nichtansprechen auf andere Arzneimittel indiziert. Stand 04/19
Rufinamid N03AF03 Inovelon®	Inovelon ist angezeigt als Zusatztherapie zur Behandlung von Anfällen beim **Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)** für Patienten ab einem Jahr Stand 07/2019
Lamotrigin N03AX09 Lamictal	<u>Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren</u> -Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle. -Anfälle in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Lamictal wird als Zusatztherapie gegeben, kann aber auch als initiales Antiepileptikum angewendet werden, um damit die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms zu beginnen. <u>Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren</u> -Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie bei Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. -Monotherapie typischer Absencen. Stand 10/18

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Topiramat N03AX11 Topiramat Heumann	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. Stand 01/2020
Felbamat N03AX10 TALOXA	Felbamat ist kein Mittel der ersten Wahl zur Therapie von Epilepsien. Felbamat wird nach sorgfältig durchgeführter Nutzen/Risiko-Abschätzung unter besonderer Beachtung einer Bluterkrankung – insbesondere aplastischer Anämie – und schwerer Lebertoxizität zur Anwendung bei der folgenden Indikation empfohlen. Das möglicherweise durch die Anwendung von Felbamat bedingte Risiko sollte abgewogen werden gegen Gefahren, die aus dem Fehlen einer alternativen Behandlung resultieren. – Zur Kombinationsbehandlung mit anderen Antiepileptika von Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren **mit Lennox-Gastaut-Syndrom**, die mit allen bisher zur Verfügung stehenden relevanten Antiepilep-tika nicht ausreichend behandelbar waren. Nach 2 – 3 Behandlungsmonaten sollte eine sorgfältige Bewertung der Wirksamkeit von Felbamat durchgeführt werden. […]
Fenfluramin N03AX26 Fintepla®	Fintepla wird angewendet bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom und dem Lennox-Gastaut-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.
Zulassung für die Behandlung epileptischer Anfälle	
Kaliumbromid N03AX31 Kaliumbromid DESITIN	Primär und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei frühkindlicher Grandmal-Epilepsie und schwere myoklonische Syndrome im Kindesalter (z.B. Dravet-Syndrom). Kaliumbromid DESITIN850 mg Tablettenist insbesondere dann indiziert, wenn andere Antiepileptika nicht oder alleine nicht ausreichend wirksam sind. Hinweis: Wegen der engen therapeutischen Breite wird empfohlen, Kaliumbromid DESITIN850 mg Tablettennur unter Kontrolle eines in der Epilepsie-Behandlung und der Bromtherapie erfahrenen Facharztes einzusetzen.Kaliumbromid DESITIN850 mg Tablettenist nicht wirksam bei

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	Absencen, myoklonischen oder tonischen Anfällen; eine Anfallsprovokation ist in diesen Fällen möglich. Für den Einsatz als Monotherapeutikum liegen keine ausreichenden Erkenntnisse über die klinische Wirksamkeit vor. Stand 08/19
Perampanel N03AX22 Fycompa®	Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei – fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren. – primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).
Brivaracetam N03AX23 Briviact	Briviact wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit Epilepsie.
Oxcarbazepin 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 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.
Carbamazepin N03AF01	Epilepsie – Einfache partielle Anfälle (fokale Anfälle) – Komplexe partielle Anfälle (psychomotorische Anfälle) – Grand mal, insbesondere fokaler Genese (Schlaf-Grand mal, diffuses Grand mal) – gemischte Epilepsieformen Aus FI 4.2: • Carbamazepin sollte zur Behandlung der Epilepsie bevorzugt allein **(Monotherapie)** angewendet werden.
Valproinsäure N03AG01	Behandlung von – generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	– 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.
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[1] 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.
Gabapentin N03AX12	– Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung – Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 Jahren und älter mit partiellen Anfallen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert.
Levetiracetam N03AX14 Keppra®	1. Zur Monotherapie – partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie. 2. Zusatzbehandlung – partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie. – primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie
Zonisamid N03AX15 Zonegran®	– Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie – Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.
Pregabalin	– Lyrica wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter..

[1] Derzeit in Deutschland nicht in Verkehr (Stand: März 2020)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
N03AX16 Lyrica®	
Lacosamid N03AX18 Vimpat®	– Indiziert zur Monotherapie und Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen 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)
Primidon N03AA03 Liskantin®	- 1. Epileptische Anfälle, besonders Grandmal-Anfälle, fokale Anfälle (Jackson-Anfälle, Adversivkrämpfe, psychomotorische Anfälle u.a.), myoklonische Anfälle des Jugendalters (Impulsiv-Petit-mal). - 2. Bei Absencen und anderen kindlichen Petit-mal-Epilepsien ist Primidon bei entsprechenden EEG-Anzeichen als Grand-mal-Prophylaxe indiziert. […] *[Bei 5.3.:* ▪ *Wenn die Behandlung mit einem anderen Antikonvulsivum allein nicht ausreicht […], erhalten die Patienten […]]*
Phenytoin N03AB02 z.B. Phenhydan®	- 1. Fokal eingeleitete generalisierende und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Grand mal) sowie einfache (z.B. Jackson-Anfälle) und komplexe Partialanfälle (z.B. Temporallappenanfälle). - 2. Prophylaxe von Krampfanfällen, z.B. bei neurochirurgischen Eingriffen. ▪ […]
Phenobarbital N03AA02 Luminal®	- Verschiedene Formen der Epilepsie (Grand mal, Impulsiv-Petit-mal); Grand mal-Schutz bei Petit mal-Anfällen im Kindesalter.
Ethosuximid N03AD01	- Pyknoleptische Absencen sowie komplexe und atypische Absencen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Ethosuximid-neuraxpharm	▪ Myoklonisch-astatisches Petit mal und myoklonische Anfälle des Jugendlichen (Impulsiv-Petit-mal), wenn andere Arzneimittel nicht wirksam waren und/oder nicht vertragen wurden.
Mesuximid N03AD03 Petinutin®	- Bei Petit Mal im Rahmen gemischter Epilepsien ▪ Bei Absencen, deren Behandlung mit anderen Antiepileptika nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat.
Cenobamat N03AX25 Ontozry Tabletten	- Ontozry wird angewendet zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

Quellen: Amice Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-350 (Cannabidiol)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FBMed
Datum:	22. August 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 18
3.3 Leitlinien 24
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 27
Referenzen 30

Abkürzungsverzeichnis

(S)AE	(Serious) Adverse Event ((schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis)
ASM(s)	Anti-seizure medication(s)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CBD	Cannabidiol
CBD_H	Cannabidiol hochdosiert
CLB	Clobazam
FBM	Felbamat
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
LGS	Lennox-Gastaut syndrome
LoE	Level of Evidence
LTG	Lamotrigin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RFN	Rufinamid
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TPM	Topiramat
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Therapie zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Lennox-Gastaut-Syndrom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.google.com/*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.07.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 332 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Brigo F et al., 2021 [1].

Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome.

Siehe auch: Zhang L et al., 2021 [8]: Efficacy and safety of antiseizure medication for Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis.

Siehe auch: Devi N et al., 2022 [2]: Short-term and long-term efficacy and safety of antiseizure medications in Lennox Gastaut syndrome: A network meta-analysis.

Siehe auch: Sharawat IK et al., 2021 [7]: Efficacy and safety of rufinamide as adjunctive therapy in patients with Lennox Gastaut syndrome: A systematic review and Meta-analysis.

Fragestellung

To assess the efficacy and tolerability of anti-seizure medications (ASMs) for LGS. The review included 11 trials (1277 participants; approximately 11 weeks to 112 weeks follow-up after randomisation) **using add-on ASMs for LGS in children, adolescents and adults.**

Methodik

Population:

- We included children and adults with a diagnosis of LGS. We did not apply age restrictions. As an electrochemical syndrome associated with specific types of epileptic seizures and a characteristic EEG pattern, the diagnosis of LGS was based on clinical criteria. These diagnostic criteria included but were not limited to those provided by the International League Against Epilepsy

Intervention:

- ASMs (monotherapy or add-on therapy)

Komparator:

- placebo, no therapy or another therapy

Endpunkte:

- Primary outcomes
  - Cessation of all seizures (defined as total cessation of all seizure types within the trial period)
  - Quantitative reduction of all seizure types (measured as the number of all seizures occurring before treatment was commenced compared with the total number of seizures occurring at the end of the trial period)
  - Adverse events leading to study discontinuation
- Secondary outcomes
  - Quantitative reduction in the following types of seizures (measured as the number of seizures occurring before treatment was commenced compared with the number occurring at the end of the trial period): absence seizures; tonic seizures; atonic seizures; drop seizures (defined as any seizure type resulting in postural loss); myoclonic seizures; tonic-clonic seizures; and focal onset seizures

- Death (i.e. alive/deceased)
- Any adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane Register of Studies (CRS Web) and MEDLINE (Ovid, 1946 to 28 February 2020) on 2 March 2020. CRS Web includes randomised controlled trials (RCTs) or quasi-RCTs from the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); the Specialised Registers of Cochrane Review Groups, including Cochrane Epilepsy; PubMed; Embase; ClinicalTrials.gov; and the World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). We imposed no language restrictions. We contacted pharmaceutical companies and colleagues in the field to seek any unpublished or ongoing studies.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCT

Charakteristika der Population:

- Arzimanoglou (2019): Eligible patients were 1 to < 4 years of age with a clinical diagnosis of LGS, which might have included presence of a slow background EEG rhythm, slow spike-wave pattern (< 3 Hz), and/or the presence of polyspikes.
- Devinsky (2018): Patients with Lennox–Gastaut syndrome were eligible for inclusion in the trial if they were between 2 and 55 years of age; had an electroencephalogram that showed a pattern of slow (< 3.0 Hz) spike-and-wave complexes, which is characteristic of the disorder; and had at least two types of generalised seizures, including drop seizures, for at least 6 months. A drop seizure was defined as an epileptic seizure (atonic, tonic, or tonic–clonic) involving the entire body, trunk, or head that leads or could lead to a fall, injury, or slumping in a chair.
- Eriksson (1998): All children and adolescents older than 2 years with refractory or intractable generalized epilepsy referred to the Department of Child Neurology, Karolinska Hospital, were eligible for the trial if they had more than two seizures per month. 'Refractory' was defined as 'not seizure free' despite consecutive treatment attempts with at least three conventional ASMs in therapeutic doses giving adequate recommended high plasma concentrations verified by therapeutic drug monitoring (TDM). 'Generalized' was defined according to the ILAE's classification and required a scalp EEG showing generalized or multifocal epileptiform activity.
- Felbamate Study Group (1993): Patients with the Lennox-Gastaut syndrome with a history of multiple types of seizures and a minimum of 90 atonic seizures (seizures characterised by a sufficient change in posture to cause a fall from the sitting or standing position) or atypical absence seizures per month during an eight-week pre study screening phase, were taking no more than two antiepileptic drugs, had no evidence of progressive central nervous system lesions on magnetic resonance imaging or computed tomography, weighed at least 11.3kg, and had a slow spikewave complex (≤2.5 Hz) on electroencephalography.

- Glauser (2008): Patients 4 to 30 years of age were eligible if they had a history of multiple seizure types, which had to include atypical absence seizures and drop attacks (i.e. tonic–atonic or astatic seizures); a minimum of 90 seizures in the month before the 28-day baseline period; an EEG within 6 months of study entry demonstrating a pattern of slow spike-and-wave complexes (< 2.5 Hz); a weight of at least 18 kg; a fixed-dose regimen of one to three concomitant antiepileptic drugs during the baseline period; and a CT scan or MRI study confirming the absence of a progressive lesion.
- Group for the Evaluation of Cinromide (1989):

  1. History of multiple seizure types with seizure onset during the 1st decade, at least 40 clinically recognisable atonic, myoclonic, tonic and/or absence seizures every 2 weeks during the 6 weeks before the study entry, those presenting with absence seizures had at least a history of atonic, tonic, or myoclonic seizures. Other seizure types may have been present, but patients with predominantly partial seizures were not accepted.

  2. Predominantly generalised (definitely bilateral), slow (1-2.5 hertz), spike – and – wave discharges were demonstrated on EEG recorded during the 3 months before study entry; additional abnormalities were noted, patients whose spike-and-wave discharges were typically secondary to discharges from a single focus were not accepted.

  3. Patients aged 2-18 years.

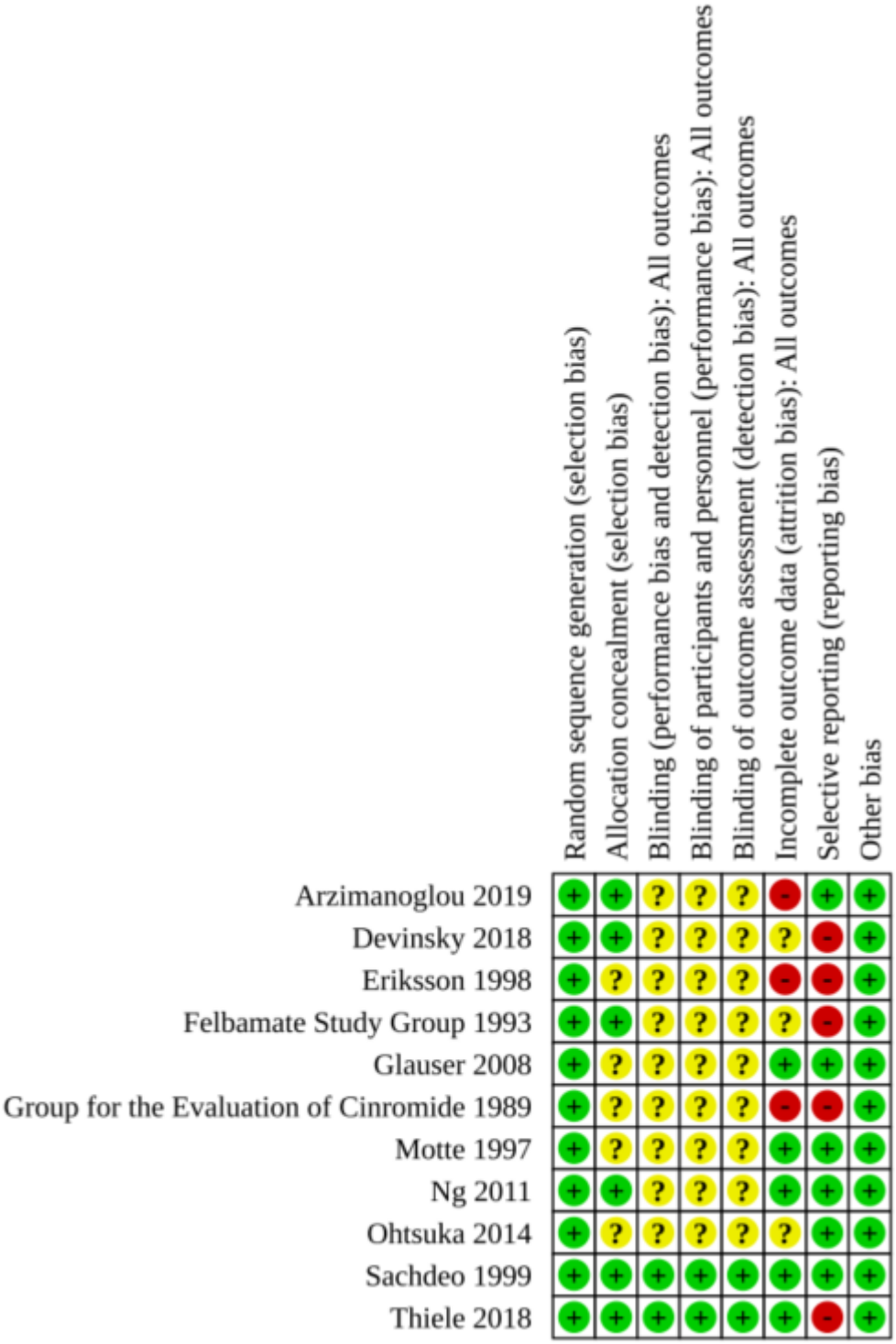
  4. A patients must have had seizures for at least 6 months and could be receiving no more than 3 marketed antiepileptic drugs (acceptable plasma levels must have been measured at least twice during the 4 months before the study entry).
- Motte (1997): Patients 3 to 25 years of age were eligible if they had had more than one type of predominantly generalized seizure, including tonic–clonic seizures and drop attacks (atonic, tonic, or major myoclonic), for at least one year; they were younger than 11 years at the onset of epilepsy; they had seizures at least every other day or with a similar average frequency; and they had intellectual impairment or a clinical impression of intellectual deterioration (on the basis of results of developmental assessments or IQ tests) and a recent electroencephalogram demonstrating an abnormal background and a pattern of slow spike-and-wave complexes (< 2.5 Hz). If focal abnormalities occurred during electroencephalography, they occurred concurrently with a slow spike-and-wave pattern and were not considered by the investigator to be the most important electroencephalographic abnormality.
- Ng (2011): Patients aged 2–60 years weighing ≥12.5 kg were eligible to participate in the CONTAIN trial if they had onset of LGS before 11 years of age. A clinical diagnosis of LGS was evidenced by ≥ 1 type of generalized seizure (including drop seizures) for ≥ 6 months and a previous EEG report documenting generalized, slow spike-and-wave (< 2.5 Hz) patterns.
- Ohtsuka (2014): Eligible patients were aged 4-30 years, weighing 15 kg or more. LGS was diagnosed based on a history of tonic and/or atonic seizures and atypical absence seizures and slow spikeand-wave complex patterns on EEG within 6 months before the baseline period. The patients should have experienced at least 90 seizures during the 28 days before the baseline period.
- Sachdeo (1999): Male and female patients older than 1 year but younger than 30 years and weighing at least 11.5 kg were eligible for this study. Female subjects had to be either premenarchal or practicing an acceptable method of birth control. Eligible patients had to have a prior EEG tracing showing a slow spike-and-wave pattern and seizure types including drop attacks (i.e. tonic-atonic seizures) and either a history of or active atypical absence seizures. Other seizure types could include tonic-clonic, myoclonic, and partial-onset seizures. Seizures were classified according to the

International Classification of Epilepsies and Epileptic Seizures. Patients were required to have at least 60 seizures (of all eligible types) during the month before entering the baseline phase while being maintained on one or two standard AEDs.

- Thiele (2018): Eligible patients were aged between 2 and 55 years, with a clinical diagnosis of Lennox-Gastaut syndrome (including documented history of slow [< 3·0 Hz] spike-and-wave electroencephalograms), and evidence of more than one type of generalised seizure, including drop seizures, for at least 6 months. The definition of Lennox-Gastaut syndrome chosen for this trial was the same as has been used in other multicentre trials.

Qualität der Studien:

- For outcomes included in the Summary of Findings table, we found the certainty of evidence to be of moderate- to very low-certainty. We primarily downgraded outcomes because the evidence was not powered to detect a between-group difference (study limitations). We also downgraded outcomes due to imprecise estimates with wide or very wide CIs. In addition, we downgraded outcomes from one study that was judged to have a very serious risk of bias due to attrition and selective reporting (Group for the Evaluation of Cinromide 1989).


Random sequence generation (selection bias)
Allocation concealment (selection bias)
Blinding (performance bias and detection bias): All outcomes
Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes
Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes
Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes
Selective reporting (reporting bias)
Other bias
Arzimanoglou 2019
Devinsky 2018
Eriksson 1998
Felbamate Study Group 1993
Glauser 2008
Group for the Evaluation of Cinromide 1989
Motte 1997
Ng 2011
Ohtsuka 2014
Sachdeo 1999
Thiele 2018

Studienergebnisse:

Cannabidiol:

Summary of findings 1. Cannabidiol (10 mg/kg and 20 mg/kg) plus ASMs compared to placebo plus ASMs

Cannabidiol (10 mg/kg and 20 mg/kg) + ASMs compared to placebo + ASMs

Patient or population: Lennox-Gastaut syndrome, any age[1]
Setting: multi-centre, high-income countries
Intervention: cannabidiol (10mg/kg and 20mg/kg) + ASMs
Comparison: placebo + ASMs

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo + ASMs	Risk with cannabidiol + ASMs				
Number of participants free from all seizures follow up: after 14 weeks' treatment (titration and maintenance)	see comment	see comment	not estimable	see comment	see comment	No studies measured this outcome. No participants were free from drop seizures (one study; 225 participants) Analysis 1.1
Number of participants with ≥ 75% reduction in all seizures follow-up: after 14 weeks' treatment (titration and maintenance)	see comment	see comment	not estimable	see comment	see comment	No studies measured this outcome. Number of participants with ≥ 75% reduction in drop seizures: RR 3.51 (95% CI 1.24 to 9.92) in favour of the cannabidiol regimen (two studies; 396 participants) Analysis 1.2.
Number of participants with ≥ 50% reduction in all seizures follow-up: after 14 weeks' treatment (titration and maintenance)	see comment	see comment	not estimable	see comment	see comment	No studies measured this outcome. Number of participants with ≥ 50% reduction in drop seizures: RR 2.12 (95% CI 1.48 to 3.03) in favour of the cannabidiol regimen (two studies; 396 participants; Analysis 1.3).
Number of participants with adverse events leading to study discontinuation follow-up: after 19 weeks	Study population 19 per 1000	91 per 1000 (23 to 370)	RR 4.90 (1.21 to 19.87)	396 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Intervention in Devinsky 2018 involved two doses of cannabidiol (10 mg/kg and 20 mg/kg); 6 of the 7 adverse events leading to study discontinuation occurred in the higher dose group; intervention in Thiele 2018 also involved the higher dose of cannabidiol (20 mg/kg).

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

ASM: anti-seizure medication; **CI:** confidence interval; **RCT:** randomised controlled trial; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

[1]The evidence for this comparison included children and adolescents only.

Clobazam:

Summary of findings 3. Clobazam (low, medium and high doses) plus ASMs compared to placebo plus ASMs

Clobazam (low, medium and high doses) + ASMs compared to placebo + ASMs

Patient or population: Lennox-Gastaut syndrome, any age
Setting: multi-centre, high-income countries and one middle-income country
Intervention: clobazam (low, medium and high doses) + ASMs
Comparison: placebo + ASMs

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo + ASMs	Risk with clobazam + ASMs				
Number of participants free from all seizures follow-up: "from the 4-week baseline period to the 12-week maintenance period" (with 3 weeks titration)	see comment	see comment	not estimable	see comment	see comment	No studies measured this outcome. Number of participants free from drop seizures: RR 4.10 (95% CI 1.00 to 16.83) in favour of the clobazam regimen (1 study; 217 participants) Analysis 3.1.
Number of participants with ≥ 75% reduction in all seizures follow-up: "from the 4-week baseline period to the 12-week maintenance period" (with 3 weeks titration)	see comment	see comment	not estimable	see comment	see comment	No studies measured this outcome.
Number of participants with ≥ 50% reduction in all seizures follow-up: "from the 4-week baseline period to the 12-week maintenance period" (with 3 weeks titration)	see comment	see comment	not estimable	see comment	see comment	No studies measured this outcome.
Number of participants with adverse events leading to study discontinuation follow-up: 22 weeks (after baseline, titration, maintenance and tapering)	Study population		RR 4.12 (1.01 to 16.87)	238 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Intervention in Ng 2011 involved three doses of clobazam (low, medium, high) and study authors state that "A dosage related trend was observed for the overall incidence of [adverse events] leading to discontinuation."
	34 per 1000	140 per 1000 (34 to 572)				

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

CI: confidence interval; **RCT:** randomised controlled trial; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Felbamat:

Summary of findings 4. Felbamate plus ASMs compared to placebo plus ASMs

Felbamate + ASMs compared to placebo + ASMs

Patient or population: Lennox-Gastaut syndrome, any age
Setting: USA
Intervention: felbamate + ASMs
Comparison: placebo + ASMs

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo + ASMs	Risk with felbamate + ASMs				
Number of participants free from all seizures (recorded by closed-circuit television and electroencephalography) - follow-up: after the treatment phase, which "consisted of a 14-day titration period and a 56-day maintenance period"	Study population 28 per 1000	81 per 1000 (9 to 744)	RR 2.92 (0.32 to 26.77)	73 (1 RCT)	⊕⊕⊝⊝ LOW[1]	
Number of participants free from all seizures follow-up: after the treatment phase, which "consisted of a 14-day titration period and a 56-day maintenance period"	Study population 0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	not estimable	73 (1 RCT)	⊕⊕⊝⊝ LOW[2]	
Number of participants with ≥ 75% reduction in all seizures follow-up: after the treatment phase, which "consisted of a 14-day titration period and a 56-day maintenance period"	see comment	see comment	not estimable	see comment	see comment	No studies measured this outcome.
Number of participants with ≥ 50% reduction in all seizures follow-up: after the treatment phase, which "consisted of a 14-day titration period and a 56-day maintenance period"	see comment	see comment	not estimable	see comment	see comment	According to a retrospective analysis "Approximately 50% of patients randomised to FBM obtained at least a 50% reduction in seizure frequency compared with about 15% receiving placebo."
Number of participants with adverse events leading to study discontinuation follow up: after 14 weeks	Study population 28 per 1000	27 per 1000 (2 to 416)	RR 0.97 (0.06 to 14.97)	73 (1 RCT)	⊕⊕⊝⊝ LOW[1]	

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

ASM: anti-seizure medication; **CI:** confidence interval;**FBM:** felbamate; **RCT:** randomised controlled trial; **RR:** risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

[1]Downgraded twice for imprecision because the effect estimate has a very wide confidence interval.
[2]Downgraded twice for imprecision because the study was not powered to detect a between-group difference in zero event outcomes.

Lamotrigin:

Summary of findings 5. Lamotrigine plus ASMs compared to placebo plus ASMs

Lamotrigine + ASMs compared to placebo + ASMs

Patient or population: Lennox-Gastaut syndrome, any age
Setting: multi-centre
Intervention: lamotrigine + ASMs
Comparison: placebo + ASMs

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo + ASMs	Risk with lamotrigine + ASMs				
Number of participants free from all seizures follow-up: after 16 weeks' treatment	see comment	see comment	not estimable	see comment	see comment	No studies measured this outcome.
Number of participants with ≥ 75% reduction in all seizures follow-up: after 16 weeks' treatment	see comment	see comment	not estimable	see comment	see comment	No studies measured this outcome.
Number of participants with ≥ 50% median reduction in all seizures follow-up: after 16 weeks' treatment	Study population 157 per 1000	333 per 1000 (187 to 591)	RR 2.12 (1.19 to 3.76)	167 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Number of participants with adverse events leading to study discontinuation follow-up: after 20 weeks	Study population 78 per 1000	38 per 1000 (10 to 142)	RR 0.49 (0.13 to 1.82)	169 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ LOW[1]	

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

ASM: anti-seizure medication; **CI:** confidence interval;**RCT:** randomised controlled trial; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

[1]Downgraded twice because the effect estimate has a very wide confidence interval.

Rufinamid:

Summary of findings 6. Rufinamide plus ASMs compared to placebo plus ASMs

Rufinamide + ASMs compared to placebo + ASMs

Patient or population: Lennox-Gastaut syndrome, any age
Setting: multi-centre, high-income countries and one middle-income country
Intervention: rufinamide + ASMs
Comparison: placebo + ASMs

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo + ASMs	Risk with rufinamide + ASMs				
Number of participants free from all seizures follow-up: after 84 days/12 weeks' treatment (titration and maintenance)	see comment	see comment	not estimable	see comment	see comment	No studies measured this outcome.
Number of participants with ≥ 75% reduction in all seizures follow-up: after 84 days/12 weeks' treatment (titration and maintenance)	see comment	see comment	not estimable	see comment	see comment	No studies measured this outcome.
Number of participants with ≥ 50% reduction in all seizures follow-up: after 84 days/12 weeks' treatment (titration and maintenance)	Study population 109 per 1000	311 per 1000 (143 to 676)	RR 2.84 (1.31 to 6.18)	138 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Number of participants with adverse events leading to study discontinuation follow-up: after 12 weeks	33 per 1000	138 per 1000 (16 to 1,000)	RR 4.14 (0.49 to 34.86)	59 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW[1]	

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

ASM: anti-seizure medication; **CI:** confidence interval; **RCT:** randomised controlled trial; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

[1]Downgraded twice because the effect estimate has a very wide confidence interval.

Summary of findings 7. Rufinamide plus ASMs compared to other ASM plus ASMs

Rufinamide + ASMs compared to other ASM + ASMs

Patient or population: Lennox-Gastaut syndrome, any age
Setting: multi-centre, high-income countries
Intervention: rufinamide + ASMs
Comparison: placebo + ASMs

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo + ASMs	Risk with rufinamide + ASMs				
Number of participants free from all seizures follow-up: after 106 weeks' treatment (titration and maintenance)	see comments	see comments	not estimable	see comments	see comments	No studies measured this outcome.
Number of participants with ≥ 75% reduction in all seizures follow-up: after 106 weeks' treatment (titration and maintenance)	see comments	see comments	not estimable	see comments	see comments	No studies measured this outcome.
Number of participants with ≥ 50% reduction in all seizures follow-up: after 106 weeks' treatment (titration and maintenance)	see comments	see comments	not estimable	see comments	see comments	No studies measured this outcome.
Number of participants with treatment-emergent adverse events leading to study discontinuation follow-up: after 112 weeks	Study population		RR 0.96 (0.10 to 9.57)	37 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ LOW[1]	
	83 per 1000	80 per 1000 (8 to 798)				

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

ASM: anti-seizure medication; **CI:** confidence interval; **RCT:** randomised controlled trial; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

[1]Downgraded twice because the effect estimate has a very wide confidence interval.

Topiramat

Summary of findings 8. Topiramate plus ASMs compared to placebo plus ASMs

Topiramate + ASMs compared to placebo + ASMs

Patient or population: Lennox-Gastaut syndrome, any age
Setting: multi-centre, USA
Intervention: topiramate + ASMs
Comparison: placebo + ASMs

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo + ASMs	Risk with Topiramate+ ASMs				
Number of participants free from all seizures follow-up: after 11 weeks' treatment (titration and maintenance)	see comment	see comment	not estimable	see comment	see comment	No studies measured this outcome.
Number of participants with ≥ 75% reduction in all seizures follow-up: after 11 weeks' treatment (titration and maintenance)	Study population see comment	see comment	Peto OR 8.22 (0.60 to 112.62)	98 (1 RCT)	⊕⊕⊝⊝ LOW[1]	Topiramate + ASMs: 4/48 participants; placebo + ASMs: 0/50 participants.
Number of participants with ≥ 50% reduction in all seizures follow-up: after 11 weeks' treatment (titration and maintenance)	see comment	see comment	not estimable	see comment	see comment	No studies measured this outcome.
Number of participants with adverse events leading to study discontinuation follow-up: after 11 weeks	Study population 0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	not estimable	98 (1 RCT)	⊕⊕⊝⊝ LOW[2]	

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

ASM: anti-seizure medication; **CI:** confidence interval; **RCT:** randomised controlled trial; **RR:** risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

[1]Downgraded twice because the effect estimate has a very wide confidence interval.
[2]Downgraded twice because the study was not powered to detect a between-group difference in zero event outcomes.

Anmerkung/Fazit der Autoren

RCTs of monotherapy and head-to-head comparison of add-on ASMs are currently lacking. However, we found high-certainty evidence for overall seizure reduction with add-on lamotrigine and rufinamide, with low-certainty evidence for AE leading to study discontinuation compared with add-on placebo or another add-on ASM. The evidence for other add-on ASMs for overall seizure cessation or reduction was low to very low with high- to low-certainty evidence for AE leading to study discontinuation.

Aus Zhang L et al. 2021 [8]: Efficacy and safety of antiseizure medication for Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis.

A total of eight RCTs with 1171 patients were included, involving six ASMs: lamotrigine, rufinamide, cannabidiol, topiramate, clobazam, and felbamate. The calculated SUCRA [surface under the cumulative ranking curve] showed that rufinamide, cannabidiol, and topiramate had the highest probability of achieving a response; however, no significant differences were found among these treatments. Cannabidiol, topiramate, and rufinamide were more likely to result in dropouts; moreover, a significantly greater percentage of patients receiving cannabidiol experienced premature discontinuation as compared to placebo, clobazam, and lamotrigine.

INTERPRETATION All ASMs showed a significantly higher response rate than placebo. SUCRA ranking demonstrated that rufinamide and cannabidiol are more efficacious than other treatments in reducing drop seizures. However, there was no significant difference between these treatments.

Aus Devi N et al. 2022 [2]: Short-term and long-term efficacy and safety of antiseizure medications in Lennox Gastaut syndrome: A network meta-analysis.

Fifteen studies including 1263 participants with LGS (aged 2-54years) receiving any of six ASMs [cannabidiol (CBD), clobazam (CLB), felbamate (FLB), lamotrigine (LTG), rufinamide (RFM), topiramate (TPM)] or placebo were included. High-dose CLB (1.0 mg/kg/day; CLB_H) [OR: 4.9; 95% CI: 2.3-10.8] was significantly associated with ≥50% reduction in drop seizure frequency as compared with placebo, and achieved the highest-ranking probability (0.89) based on SUCRA values (although there was an overlap between confidence intervals of effect sizes of CLB, RFM and CBD), while high-dose CBD (20 mg/kg/day; CBD_H) [OR: 3.8; 95% CI:1.6-9.0] had significantly higher odds for occurrence of any TEAEs and had the highest-ranking probability (0.85). Furthermore, the long-term treatment with CLB [78%; 95% CI: 70-85%] was associated with a significantly higher proportion of patients with reduction in drop-seizures, and long-term use of CBD [96%; 95% CI: 95-98%] was associated with a higher frequency of TEAEs.

The study findings suggest that CLB_H, CBD and RFM are the most efficacious and safest in terms of both short and long-term outcomes with CLB_H probably leading the hierarchy. Future head-to-head trials comparing these ASMs are needed.

3.2 Systematische Reviews

Drei der vier eingeschlossenen systematischen Reviews sind aufgrund der sich überschneidenden Quellen im Zusammenhang mit dem hier ausgewerteten Cochrane Review [1] dargestellt.

Lattanzi S et al., 2018 [3].

Efficacy and Safety of Adjunctive Cannabidiol in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Siehe auch:

Lattanzi S et al., 2020 [5]. Cannabidiol efficacy and clobazam status: A systematic review and meta-analysis.

Lattanzi S et al., 2018 [4]. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

The aim of this systematic review and meta-analysis was to assess the efficacy and safety of CBD for the treatment of seizures in patients with LGS.

Methodik

Population:

- patients with LGS seizures uncontrolled by concomitant therapeutic regimen

Intervention:

- CBD in addition to conventional AED treatment

Komparator:

- Placebo in addition to conventional AED treatment

Endpunkte:

- proportions of patients who achieved ≥ 50 and 100% reduction in pre randomization baseline monthly frequency of drop seizures during the treatment and maintenance periods; proportions of patients with a ≥ 50% reduction from baseline in non-drop and all seizures frequencies.
- The safety outcomes were the proportions of patients: withdrawing from the treatment for any reason; withdrawing from the treatment for adverse events (AEs); experiencing any AE; experiencing any of the AEs found to be commonly related to CBD on the basis of previous evidence, i.e., somnolence, decreased appetite, diarrhea, fatigue, increase of serum aminotransferases concentrations by threefold or greater than the upper limit of the normal range; experiencing the five most frequent AEs if different from those listed above; and experiencing any serious adverse event (SAE).

Recherche/Suchzeitraum:

- We systematically searched (May week 3, 2018) MEDLINE (accessed by PubMed), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and the US National Institutes of Health Clinical Trials Registry

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=2

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included studies

Study reference	Study design	Main inclusion criteria	Treatment arms
Devinsky et al., 2018 (GWP-CARE3) [32]	Phase III Multicenter (USA, Spain, UK, France) Parallel-group, randomized, 24-week, placebo-controlled trial: 4-week observational baseline 14-week double-blind treatment period (2-week titration, 12-week stable dosing maintenance) ≤ 10 days tapering-off 4-week safety follow-up	Aged 2–55 years Clinical diagnosis of Lennox–Gastaut syndrome (including documented history of slow [<3.0 Hz] spike-and-wave electroencephalographic pattern) and evidence of at least 2 types of generalized seizures, including drop seizures, for at least 6 months At least 2 drop seizures each week during the 4-week baseline period Current treatment with 1 or more AEDs at a stable dose for at least 4 weeks prior to screening Documented failures on at least 2 AEDs	Oral placebo, BID Oral CBD: 10 and 20 mg/kg, BID
Thiele et al., 2018 (GWPCARE4) [33]	Phase III Multicenter (USA, Netherlands, Poland) Parallel-group, randomized, 24-week, placebo-controlled trial: 4-week observational baseline 14-week double-blind treatment period (2-week titration, 12-week stable dosing maintenance) ≤ 10 days tapering-off 4-week safety follow-up	Aged 2 to 55 years Clinical diagnosis of Lennox–Gastaut syndrome (including documented history of slow [<3.0 Hz] spike-and-wave electroencephalographic pattern) and evidence of at least 2 types of generalized seizures, including drop seizures, for at least 6 months At least 2 drop seizures each week during the 4-week baseline period Current treatment with 1 or more AEDs at a stable dose for at least 4 weeks prior to screening Documented failures on at least 2 AEDs	Oral placebo, BID Oral CBD: 20 mg/kg, BID

AED antiepileptic drug, *BID* twice a day, *CBD* cannabidiol

Qualität der Studien:

- Both trials used adequate methods of sequence generation and allocation concealment. We rated both trials as having low risk of performance and detection bias since blinding was ensured by matching placebo, and neither the investigators nor the patients knew the identity of the study treatment being administered. The risks of attrition and selective reporting bias were judged low since patients lost to follow-up and withdrawals were documented, and there was no suspicion of selective outcome reporting. Both trials were sponsored by the CBD manufacturer.

Studienergebnisse:

- Reduction in Drop, Non-drop and All Seizures Frequency

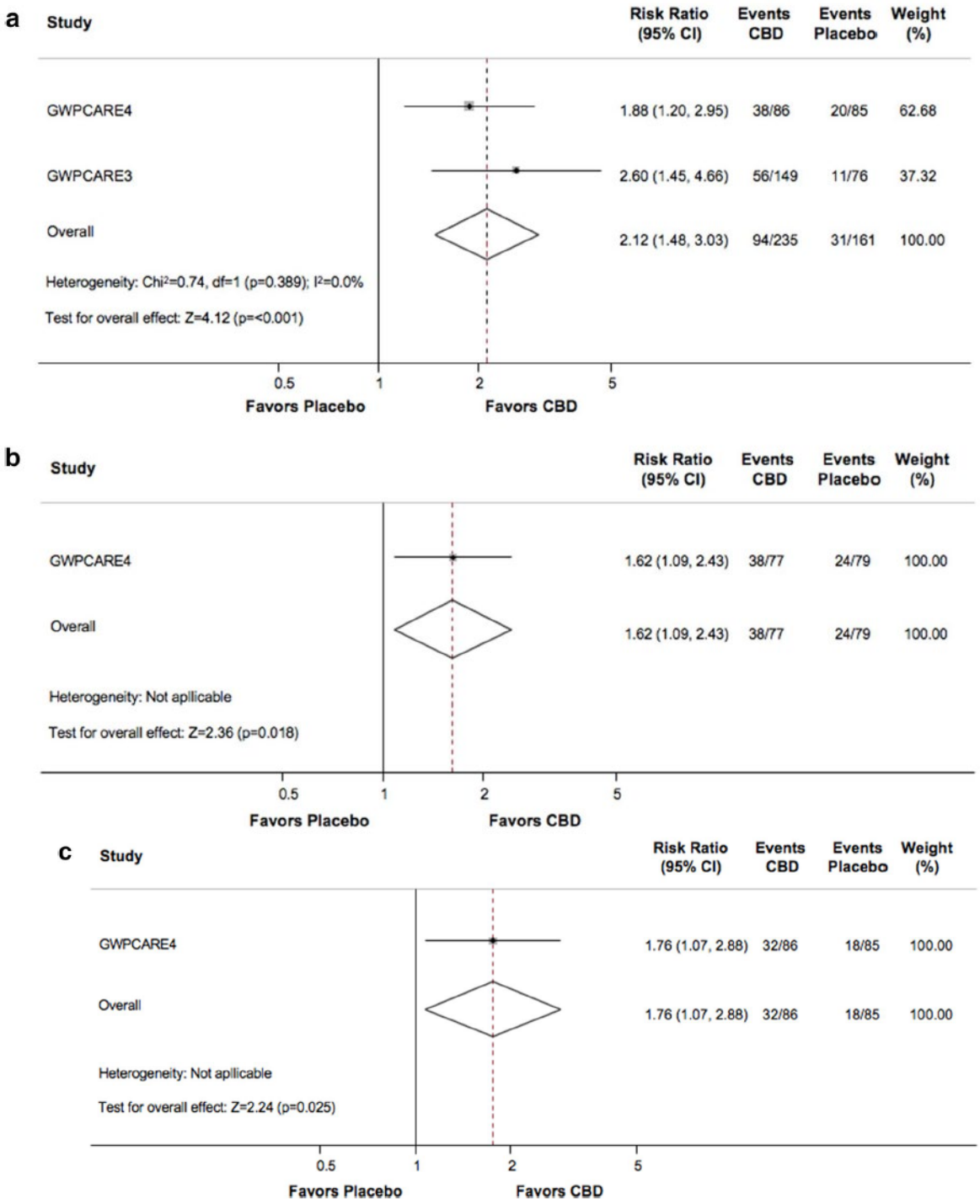


Fig. 2 Fifty percent or greater reduction in monthly seizure frequency from baseline during the treatment period. *CBD* cannabidiol, *CI* confidence interval. **a** Drop seizures. **b** Non-drop seizures. **c** All seizures

- The percentages of patients who had at least 50% reduction in drop seizure frequency during the entire treatment period were 40.0% with CBD and 19.3% with placebo, respectively. There were no patients free from drop seizures in either the CBD group or placebo group. The overall RR for 50% response across the trials was 2.12 [95% confidence interval (CI) 1.48–3.03; $p < 0.001$]. During the entire maintenance phase, the rates of patients who had a ≥ 50 and 100% reduction in drop seizure frequency

were 45.3 and 5.5% in the CBD group and 23.5 and 0.6% in the placebo arm. The RRs for 50 and 100% responders were 1.93 (95% CI 1.23–3.02; p = 0.004) and 5.69 (95% CI 1.06–30.38; p = 0.042) (Chi squared = 0.29, df = 1, p = 0.587; I2 = 0.0%), respectively. In the GWPCARE3 trial, data on the maintenance period were available only for freedom from seizures. The overall rates of ≥ 50% reduction of non-drop seizures were 49.4 and 30.4% in the CBD and placebo groups, respectively [RR 1.62 (95% CI 1.09–2.43); p = 0.018]. The rates of ≥ 50% reduction of all seizures were also higher among patients randomized to the active drug rather than placebo [37.2% vs 21.2%; RR 1.76 (95% CI 1.07–2.88); p = 0.025]

- Reduction in Drop Seizure Frequency by Dose
  - During the treatment period, the estimated RRs for ≥ 50% drop seizure frequency reduction were 2.46 (95% CI 1.31–4.61; p = 0.005) for CBD at the dose of 10 mg/kg/day and 2.14 (95% CI 1.49–3.08; p < 0.001) (Chi squared = 0.92, df = 1, p = 0.337; I2 = 0.0%) for the 20 mg CBD group in comparison to placebo. During the maintenance phase, the RRs to achieve freedom from drop seizures were 3.12 (95% CI 0.33–29.35; p = 0.319) in the 10 mg/kg CBD group and 6.57 (95% CI 1.19–36.31; p = 0.031) (Chi squared = 0.18, df = 1, p = 0.670; I2 = 0.0%) in the 20 mg/kg CBD group. The rates of freedom from drop seizures were 6.2% with CBD at the daily dose of 20 mg/kg and 0.6% with placebo.
- Treatment Withdrawal
  - Across the trials, treatment was discontinued in 25 (10.6%) and three cases (1.9%) in the CBD and placebo groups, respectively; the overall RR for withdrawal for any reason was 4.93 (95% CI 1.50–16.22; p = 0.009). Drug discontinuation due to AEs occurred in 19 (8.1%) and two patients (1.2%) in the active and control arms, respectively (RR 6.62, 95% CI 1.56–28.15; p = 0.010). In both trials, the most common AEs leading to drug discontinuation comprised increased alanine and aspartate aminotransferases concentrations. The RRs for treatment withdrawal were 1.13 (95% CI 0.16–7.83; p = 0.898) for CBD at the dosage of 10 mg/ kg/day and 6.41 (95% CI 1.93–21.32; p = 0.002) (Chi squared = 0.88, df = 1, p = 0.348; I2 = 0.0%) for CBD at the dosage of 20 mg/kg/day, in comparison to placebo. The RRs for drug withdrawal due to AEs were 1.13 (95% CI 0.07–17.78; p = 0.928) for CBD at the lower dose and 8.24 (95% CI 1.93–35.22; p = 0.004) (Chi squared = 0.26, df = 1, p = 0.610; I2 = 0.0%) for CBD at the higher dose. In the GWPCARE3 trial, six patients in the 10-mg CBD group temporarily received a dose that was above the target and were therefore included in the 20-mg CBD group for the safety analysis.
- Adverse Events
  - AEs were reported by 207 (88.1%) and 114 patients (70.8%) treated with CBD and placebo, respectively (RR 1.24, 95% CI 1.11–1.38; p < 0.001). The incidence rates of the selected AEs in the CBD- versus placebo-treated participants were as follows:

somnolence 22.1% versus 7.5%, decreased appetite 18.3% versus 5.0%, diarrhea 14.9% versus 8.1%, pyrexia 11.5% versus 11.8%, upper respiratory tract infection 10.2% versus 10.6%, vomiting 9.8% versus 14.3%, and increased alanine or aspartate aminotransferases more than three times the upper normal limit 14.5% versus 0.6%. The AEs significantly associated with CBD in the overall analysis were somnolence, decreased appetite, diarrhea and increased transaminases levels.

  - Serious AEs were reported by 46 (19.6%) and 11 patients (6.8%) treated with CBD and placebo, respectively (RR 2.70, 95% CI 1.44–5.04; p = 0.002) (Chi squared = 2.10, df = 1, p = 0.147; I2 = 52.3%). The RR to have SAEs was 2.11 (95% CI 0.89–4.97; p = 0.089) in the lower dose group and 2.66 (95% CI 1.37–5.16; p = 0.004) (Chi squared = 2.36, df = 1, p = 0.124; I2 = 57.7%) in the higher CBD dose group when compared with placebo.

- Global Functioning Measures
  - An improvement from baseline in overall condition (slightly improved, much improved, or very much improved) according to the Patient or Caregiver Global Impression of Change (PCGIC) at the last visit was reported in 140 out of 232 patients (60.3%) in the CBD group and in 62 out of 160 patients (38.8%) in the placebo arm [RR 1.51 (95% CI 1.21–1.89); p < 0.001] (Chi squared = 0.78, df = 1, p = 0.378; I2 = 0.0%). The RRs for improvement regarding the PCGIC were 1.49 (95% CI 1.10–2.03; p = 0.010) for CBD at the dosage of 10 mg/kg/day and 1.48 (95% CI 1.17–1.87; p = 0.001) (Chi squared = 1.27, df = 1, p = 0.260; I2 = 21.3%) for CBD at the dosage of 20 mg/kg/day in comparison to placebo. In both trials, sleep disruption was assessed by the Sleep Disruption Numerical Rating Scale [range 0 (slept extremely well) to 10 (unable to sleep at all)], and the Epworth Sleepiness Scale (range 0–24, with higher scores indicating greater daytime sleepiness) was used to evaluate daytime sleepiness. Quality of life and behavioral adaption were scored through the Quality of Life in Childhood Epilepsy questionnaire (range 0–100, with higher scores indicating better function) and the Vineland Adaptive Behavior Scales, second edition (Vineland-II; range 20–160, with higher scores indicating better behavioral adaptation). The mean variations from baseline to the end of treatment in any of these measures did not significantly differ between the CBD and placebo groups

Anmerkung/Fazit der Autoren

CBD was more effective than placebo in reducing the frequency of drop seizures when added to existing AEDs at the daily dose of either 10 or 20 mg/kg in children and adults affected by LGS. The 40% of patients who received the active treatment had a reduction of at least 50% in the baseline drop seizure frequency in comparison to 19% in the placebo group. None of the patients were free from drop seizures throughout the whole 14-week treatment period, while 5.5% of those undergoing treatment with CBD were free during the 12-week maintenance period, as compared with 0.6% of patients in the placebo group. Although there were insufficient available data to perform a dose–response regression analysis, the results suggested a greater likelihood to achieve freedom from drop seizures

with CBD treatment at the daily dose of 20 mg/kg than with 10 mg/kg. CBD as add-on therapy to an existing antiepileptic regimen significantly reduced the frequency of drop, non-drop, and total seizures in highly treatment-resistant patients with LGS. Adjunctive CBD was associated with more AEs than placebo, and most events were mild or moderate.

Aus Lattanzi S et al., 2020 [5]. Cannabidiol efficacy and clobazam status: A systematic review and meta-analysis:

CBD was associated with a higher rate of seizure response in comparison to placebo when added to existing ASMs at the daily doses of both 10 and 20 mg/kg in patients with DS and LGS independent of the concomitant use of CLB. This analysis suggests CBD to have independent anti-seizure activity and efficacy irrespective of CLB administration and cannot support the current prescription restriction. Interestingly, concomitant CLB has been already shown to affect the safety profile of CBD and increase the incidence of adverse events, mainly somnolence, sedation, and pneumonia. DDIs represent a major issue in clinical practice, and knowledge of their potential consequences is critically important for optimization of clinical decisions.

3.3 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022 [6]
Epilepsies in children, young people and adults

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing epilepsy in children, young people and adults in primary and secondary care. It aims to improve diagnosis and treatment for different seizure types and epilepsy syndromes, and reduce the risks for people with epilepsy.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases were searched using subject headings, free-text terms and, where appropriate, study type filters. Where possible, searches were limited to retrieve studies published in English. All the searches were conducted in the following databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and MEDLINE-in-Process, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) and Health Technology Assessments (HTA). For intervention questions related to nursing, EMCare and the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) were also searched.

- All searches were updated on April 2021

LoE/GoR

- Keine Angaben
- Anmerkung FBMed: NICE verzichtet in der Regel auf die Auszeichnung der Stärke der Empfehlung, sondern realisiert das über die Formulierung (Wording):
  - must/must not
  - should/should not
  - could/could not
  - For reccomendations on interventions that should be used (strong) use direct instructions rather than using the word „should“. Use verbs such as „offer“, „refer“, „advise“, and „discuss“

Empfehlungen

First-line treatment

Consider sodium valproate as first-line treatment for people with Lennox–Gastaut syndrome. Be aware that sodium valproate should be used with caution in women and girls, but it is recommended as first-line treatment for Lennox–Gastaut syndrome because of the severity of the syndrome and the lack of evidence for other effective first-line treatment options.

If sodium valproate treatment is started or continued for Lennox–Gastaut syndrome in women and girls able to have children (including young girls who are likely to need treatment when they are old enough to have children):

- discuss the risks and benefits of treatment, including the risks to an unborn child
- take into account the likelihood of pregnancy and put in place a pregnancy prevention programme, if appropriate.

Second-line treatment

If first-line treatment is unsuccessful, consider lamotrigine as a second-line monotherapy **or add-on treatment** for people with Lennox–Gastaut syndrome.

Third-line treatment

If second-line treatment is unsuccessful, consider the following as third-line **add-on treatment options** for people with Lennox–Gastaut syndrome:

- cannabidiol in combination with clobazam if the child is over 2 years, in line with NICE's technology appraisal guidance on cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome
- clobazam
- rufinamide
- topiramate.

Starting an add-on treatment

When starting an add-on treatment in people with Lennox–Gastaut syndrome, carefully titrate the additional medicine and review treatment frequently, including monitoring for adverse effects such as sedation.

Further treatment options

If all other treatment options for Lennox–Gastaut syndrome are unsuccessful, consider felbamate as add-on treatment under the supervision of a neurologist with expertise in epilepsy.

Other treatment considerations

Be aware that the following medications may exacerbate seizures in people with Lennox–Gastaut syndrome:

- carbamazepine
- gabapentin
- lacosamide
- lamotrigine
- oxcarbazepine
- phenobarbital
- pregabalin

- tiagabine
- vigabatrin.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2022) am 29.07.2022

#	Suchfrage
1	[mh "epileptic syndromes"]
2	(epilep* AND encephalopath*):ti,ab,kw
3	[mh "lennox gastaut syndrome"]
4	(lennox OR gastaut):ti,ab,kw AND (syndrom*):ti,ab,kw
5	(LGS):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date Between Jul 2017 and Jul 2022

Systematic Reviews in PubMed am 28.07.2022

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	epileptic syndromes[mh]
2	epilep*[tiab] AND encephalopath*[tiab]
3	Lennox Gastaut Syndrome[mh]
4	(lennox[tiab] OR gastaut[tiab]) AND syndrom*[tiab]
5	LGS[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (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]

#	Suchfrage
	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]))))))
8	((#7) AND ("2017/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 28.07.2022

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	epileptic syndromes[mh]
2	epilep*[tiab] AND encephalopath*[tiab]
3	Lennox Gastaut Syndrome[mh]
4	(lennox[tiab] OR gastaut[tiab]) AND syndrom*[tiab]
5	LGS[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] *OR recommendation*[ti])*
8	(((#7) AND ("2017/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 28.07.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S.** Anti-seizure medications for lennox-gastaut syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(4). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003277.pub4.
2. **Devi N, Madaan P, Ameen R, Sahu JK, Bansal D.** Short-term and long-term efficacy and safety of antiseizure medications in lennox gastaut syndrome. Seizure 2022;99:164-175.
3. **Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Trinka E, Silvestrini M.** Efficacy and safety of adjunctive cannabidiol in patients with lennox-gastaut syndrome: a systematic review and meta-analysis. CNS Drugs 2018;32(10):905-916.
4. **Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al.** Efficacy and safety of adjunctive cannabidiol in patients with lennox-gastaut syndrome: a systematic review and meta-analysis. Drugs 2018;78(17):1791-1804.
5. **Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Zaccara G, Del Giovane C, Nardone R, et al.** Cannabidiol efficacy and clobazam status: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia 2020;61(6):1090-1098.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Epilepsies in children, young people and adults [online]. Published: 27 April 2022. London (GBR): NICE; 2022. [Zugriff: 28.07.2022]. (NICE guideline; Band NG217). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813.
7. **Sharawat IK, Panda PK, Panda P, Dawman L.** Efficacy and safety of rufinamide as adjunctive therapy in patients with lennox gastaut syndrome: a systematic review and meta-analysis. Seizure 2021;91:296-307.
8. **Zhang L, Wang J, Wang C.** Efficacy and safety of antiseizure medication for lennox-gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis. Dev Med Child Neurol 2022;64(3):305-313.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

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

Verfahrens-Nr.: 2022-B-350

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 „Ärztliche Versorgung und Arzneimittel“, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	7. Februar 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation

Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren

Das Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) ist eine seltene, epileptische Enzephalopathie, die typischerweise im Alter zwischen zwei und acht Jahren beginnt. Sie ist ätiologisch und klinisch uneinheitlich, ist aber definiert durch ein typisches EEG-Muster mit bilateral langsamen (< 2,5 Hz) Rhythmen und schnellen Spike-Wellen (10–20 Hz) (Spike-waves-Muster). LGS wird somit elektroklinisch diagnostiziert und ist bei 65–75 % der Patienten durch verschiedene identifizierbare Ursachen bedingt (Gendefekte, Hirnläsionen, Stoffwechseldefekte), bei den anderen kann die Ursache nicht geklärt werden (kryptogen, 25–35 %) (1). Etwa 90 % der Patienten entwickeln eine geistige Behinderung. Bei etwa 20–30 % der Patienten gehen frühkindliche BNS-Krämpfe (West-Syndrom) voraus. Das LGS gehört zu den Partialepilepsien (fokale Epilepsien) und das Muster der zerebralen Krampfanfälle variiert beträchtlich zwischen tonischen, atonischen, tonisch-klonischen und myoklonisch-astatischen Anfällen. Die jährliche Inzidenz in Europa wird mit 0,2–2,8 pro 10.000 Geburten angegeben; sie machen 1–5 % aller Epilepsien und 3–10 % aller Epilepsien im Kindesalter aus (2).
Das LGS ist eine der therapieschwierigsten Epilepsien und charakterisiert durch eine therapieresistente Epilepsie, typisches EEG-Muster und kognitive Einschränkung aufgrund unterschiedlicher Ätiologie (3). Häufig werden diverse Antiepileptika verwendet. Zudem werden nicht-pharmakologische Methoden wie z. B. Vagusnerv-Stimulation eingesetzt. Die Behandlung ist selten vollständig wirksam und die Prognose ist schlecht, obwohl mehrere Antiepileptika verfügbar sind, die in randomisierten, kontrollierten Studien geprüft wurden. Eine komplette Anfallsfreiheit wird bei weniger als 10 % der Patienten mit LGS erreicht.
Beim LGS ist bei der hohen Resistenzrate das Therapieziel nicht die Anfallsfreiheit, da sie kaum erreichbar ist, sondern die Lebensqualität der Patienten durch Anfallsreduktion (vor allem tonisch-atonische Anfälle, d. h. Sturzanfälle und tonisch-klonische Anfälle [große Anfälle]) unter Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu verbessern. Dazu werden diverse in der Indikation zugelassene Antiepileptika eingesetzt, oft auch in Kombination. Als Mittel der ersten Wahl gelten Valproat ggf. in Kombination mit Lamotrigin, oder Valproat in Kombination mit

Clobazam (1;3;4). Zudem werden Topiramat, Rufinamid, Felbamat und auch Cannabidiol verwendet (1;3;4). Hinzu kommen nicht-medikamentöse Therapieverfahren wie z. B. die Vagusnerv-Stimulation.

Pharmakotherapie
Obwohl nicht speziell für die Indikation LGS, aber für generalisierte oder multiple Anfallstypen zugelassen, ist Valproat das Mittel der Wahl, da es ein breites Spektrum aufweist und nicht zu einer Verschlimmerung von Anfällen führt (1-3). Myoklonische Anfälle, atypische Absencen und atonische Anfälle sind die Anfallsarten, die durch Valproat bei LGS am effektivsten kontrolliert werden (4).

Valproat ist zugelassen zur Behandlung von generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen sowie 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 (5). Natriumvalproat wird einschleichend dosiert und die Dosierung in der Dauertherapie beträgt auf 25–40 mg/kg pro Tag in zwei bis vier Einzeldosen. Dabei kann zusätzlich zur klinischen Überwachung die Bestimmung der Valproinsäure-Serumkonzentration in Betracht gezogen werden, wenn eine angemessene Kontrolle der Anfälle nicht erzielt wird oder unerwünschte Wirkungen vermutet werden. Der Wirkungsbereich liegt zwischen 40 und 100 mg/l (300–700 µmol/l). Valproat kann hoch dosiert werden, wenn die tägliche Dosis von 40 mg/kg nicht überschritten wird und keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen auftreten (2). Dann ist es offensichtlich am wirksamsten.

Lamotrigin ist unter anderem zugelassen bei Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren als Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie bei Anfällen in Zusammenhang mit dem LGS (6). Lamotrigin wird sehr langsam einschleichend (zur Vermeidung von Hautreaktionen) eindosiert und die Dosis in der Erhaltungstherapie beträgt 1–10 mg/kg pro Tag bzw. 100−200 mg/Tag, verabreicht in ein bis zwei Einzeldosen. Die Dosierung in Kombination mit Valproat beträgt 5 mg/kg pro Tag, kann aber bei Verträglichkeit gesteigert werden. In einer kontrollierten Studie senkte Lamotrigin die Häufigkeit schwerer Anfälle um 32 % (Placebogruppe um 9 %) (7). Bei 33 % der mit Lamotrigin behandelten Patienten wurde eine Verringerung der Anfallshäufigkeit aller Arten um mindestens 50 % festgestellt, verglichen mit der Placebogruppe (16 %). Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Hautausschlag, Pharyngitis, Fieber und Infektionen.

Clobazam ist unter anderem zugelassen als Zusatzmedikation bei Patienten über zwei Jahren mit epileptischen Anfällen, wenn die Standardbehandlung mit einem oder mehreren Antikonvulsiva fehlgeschlagen ist (8). Diese betrifft einfache oder komplexe partielle Epilepsien mit oder ohne sekundäre Generalisierung und alle Arten von generalisierter Epilepsie (tonisch-klonisch, myoklonisch, Absencen). Clobazam wird üblicherweise eindosiert, bei Kindern ab sechs Jahren anfänglich mit 5 mg/Tag oder mit 0,1 mg/kg/Tag bei jüngeren Patienten. Die Dosis kann langsam im Abstand von sieben Tagen in Schritten von 0,1 mg/kg/Tag bis 0,2 mg/kg/Tag erhöht werden, bis die niedrigste wirksame Dosis erreicht ist oder Nebenwirkungen auftreten. Die Dosen können einmal täglich oder verteilt auf zwei bis drei Einzeldosen (bei gleicher Tagesgesamtdosis) eingenommen werden.

Topiramat ist zugelassen als Zusatztherapie bei Kindern ab zwei Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem LGS assoziiert sind (9). Die Dosis als Zusatztherapie liegt bei 5–9 mg/kg pro Tag verteilt auf zwei Einzeldosen. Topiramat

verringerte die Sturzanfälle und die Schwere der Anfälle. Die mediane Reduktion der Sturzanfälle in der Topiramat-Gruppe betrug 14,8 %, verglichen mit einem Anstieg von 5,1 % in der Placebogruppe. Große Anfälle nahmen bei 33 % der Patienten unter Topiramat um mindestens 50 % ab im Vergleich zu 8 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Schläfrigkeit, Anorexie, Nervosität, Verhaltensprobleme, Müdigkeit, Schwindel und Gewichtsverlust (10).

Rufinamid ist zugelassen als Zusatztherapie zur Behandlung von Anfällen bei LGS für Patienten ab einem Jahr (11). Die Dosis beträgt anfänglich 10 mg/kg pro Tag und kann nach Verträglichkeit auf 45 mg/kg pro Tag gesteigert werden. Da Valproat die Clearance von Rufinamid signifikant verringert, wird bei Patienten, die gleichzeitig Valproat erhalten, eine niedrigere Höchstdosis von Rufinamid empfohlen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Erbrechen, Schläfrigkeit und Hautausschlag (12). Rufinamid senkte die Anfallshäufigkeit gegenüber Placebo (32,7 % vs. 11,7 %) und verminderte die Sturzanfälle um 42,5 % gegenüber Placebo (1,4 % Anstieg).

Cannabidiol ist zugelassen zusammen mit Clobazam bei Patienten ab zwei Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem LGS oder dem Dravet-Syndrom (Orphan Drug zur Behandlung des LGS und anderer therapierefraktärer kindlicher Epilepsien) (13).
Die Wirksamkeit von Cannabidiol als Zusatztherapie bei Krampfanfällen bei LGS wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudien (GWPCARE3 und GWPCARE4) untersucht (13). Nach Eindosierung über zwei Wochen und zwölfwöchiger Therapie sank die Anzahl der Sturzanfälle in der GWPCARE3-Studie über 28 Tage (Placebo 17,2 %, Cannabidiol 10 mg/Tag 37,2 %, Cannabidiol 20 mg/Tag 41,9 %). Bei gleichzeitiger Therapie mit Clobazam (Subgruppe) waren ähnliche Therapieeffekte zu sehen (Placebo 22,7 %, Cannabidiol 10 mg/Tag 45,6 %, Cannabidiol 20 mg/Tag 64,3%). In der GWPCARE4-Studie sanken die Sturzanfälle prozentual (Placebo 21,8 %, Cannabidiol 20 mg/Tag 43,9 %) und mit Clobazam (Placebo um 30,7 %, Cannabidiol 20 mg/Tag 62,4 %) (13). Die Anfangsdosis von Cannbidiol beträgt zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) und wird auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 10 mg/kg (20 mg/kg/Tag) (empfohlenen Höchstdosis) gesteigert.

Levetiracetam ist zur Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Säuglingen ab einem Monat zugelassen (14). Die Dosis beträgt nach Eindosierung maximal 60 mg /kg pro Tag in zwei Einzeldosen. Spezielle Studien an Kindern mit LGS fehlen, aber der Wirkstoff ist gut verträglich und wird deshalb beim LGS als Reservemedikament eingesetzt (3,4).

Felbamat ist zugelassen zur Kombinationsbehandlung mit anderen Antiepileptika von Erwachsenen und Kindern ab vier Jahren mit LGS, die mit allen bisher zur Verfügung stehenden relevanten Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar waren (15). Felbamat ist damit kein Mittel der ersten Wahl zur Therapie von Epilepsien (last line). Felbamat wurde nach sorgfältig durchgeführter Nutzen-Risiko-Abschätzung unter besonderer Beachtung einer Bluterkrankung – insbesondere aplastischer Anämie – und schwerer Lebertoxizität zur Kombinationsbehandlung mit anderen Antiepileptika von Kindern ab vier Jahren und Erwachsenen mit LGS zugelassen, die mit allen bisher zur Verfügung stehenden relevanten Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar waren (15). Die Dosierung beträgt anfänglich 15 mg/kg pro Tag und wird auf maximal 45 mg/kg pro Tag gesteigert. Felbamat senkte die Häufigkeit von Sturzanfällen (34 % vs. 9 % bei Placebo) und die Häufigkeit aller Anfälle (um 19 % vs. 4 %) (16).

Zu erwähnen ist der gelegentliche Einsatz von Steroiden in Zeiten erhöhter Anfallsaktivität, um diese zu begrenzen. Die Wirksamkeit dieser Therapie ist beim West-Syndrom (frühkindliche BNS-Krämpfe) durch eine randomisierte Studie nachgewiesen (17) und wird bei dieser Form von Krampfanfällen regelhaft eingesetzt. Für das LGS gibt es nur Beobachtungsdaten (18). Steroide

spielen aber für die Vergleichstherapie keine Rolle, ebenso nicht für diese spezielle Indikation zugelassene Pharmaka wie Perampanel (Fycompa®) oder Fenfluramin (Fintepla®). Fenfluramin ist als Zusatztherapie zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom zugelassen (19) und das Amphetaminderivat wurde in kontrollierten Studien für das LGS untersucht (20) und erhielt am 15.12.2022 die Empfehlung für eine Zulassung in der EU (21).

Nicht-pharmakologische Therapie

Vagusnerv-Stimulation (VNS) wird hauptsächlich für therapieresistente fokale Epilepsien eingesetzt. In einer Studie an 46 pädiatrischen Patienten mit LGS zeigten 30 Patienten eine signifikante Verbesserung der Anfallskontrolle mit einer Verringerung der Anfallshäufigkeit um mindestens 50 %. Insbesondere profitierten Patienten mit tonischen Anfällen und Sturzanfällen (22).

Ketogene Diät wird auch als wirksame Therapie eingeschätzt, aber die Datenlage ist begrenzt. So erhielten in einer prospektiven Studie 20 von 61 Patienten mit LGS mindestens 16 Monate lang eine ketogene Diät. Die Patienten erhielten im Mittel vorher 6,5 verschiedene Antiepileptika. Bei sechs der 20 Patienten gab es keine identifizierbare Ursache des LGS (kryptogen). Achtzehn Monate nach Beginn der Diät hielten nur 15 Patienten (75 %) die Diät ein. Drei Patienten (15 %) waren anfallsfrei, drei (15 %) hatten eine 75–99-prozentige Abnahme der Anfälle, zwei (10 %) hatten eine 50–74-prozentige Abnahme der Anfälle und die restlichen sieben Kinder (35 %) hatten eine < 50-prozentige Abnahme der Anfälle (23). Bei drei anfallsfreien Patienten wurde die Diät beendet, nachdem sie anfallsfrei geblieben waren. In einer Cross-over-Studie mit 20 Patienten gab es durch das Fasten und möglicherweise durch unzureichende Glukosemengen in dieser Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Armen der Studie (24).

Fragen zur Vergleichstherapie

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die diversen Behandlungsmöglichkeiten der Anfälle mit bei LGS zugelassenen und verwendeten Antiepileptika zeigen die Schwierigkeiten der Therapie des LGS bei Patienten ab zwei Jahren auf. Das Therapiearsenal ist sehr groß, die Wirksamkeit in der Regel partiell. Kein Arzneimittel kann alle Anfälle unterdrücken, auch nicht in Kombination mit anderen Antiepileptika. Da das Ansprechen im Prinzip nicht ausreichend ist, werden auch nicht-pharmakologische Therapien wie die VNS und die ketogene Diät, die für die Eltern und die Patienten sehr belastend sind, eingesetzt.
Natriumvalproat ist sicher als Mittel der Wahl und als erste Option bei der Behandlung von LGS anzusehen (1-4;25). Auf jeden Fall muss die Dosis ausreichend hoch gewählt werden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie z. B. eine milde Thrombozytopenie wird unter regelmäßigen Blutbildkontrollen toleriert. Valproat wird heute meist mit Lamotrigin oder Clobazam kombiniert (3). Auch Topiramat, Levetiracetam, Rufinamid und neuerdings auch Cannabidiol kann als Zusatztherapie partiell wirksam sein. Die Verwendung von Felbamat ist aufgrund seiner schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen kaum hilfreich.

Tatsächlich wird den meisten Patienten mit Epilepsie mit generalisierten oder multiplen Anfallstypen aufgrund der breiten Wirksamkeit Valproat bei verschiedenen Anfallstypen, so auch beim LGS, verschrieben (1-4;25;26). Natriumvalproat ist damit Mittel der Wahl bei der Behandlung des LGS. Neben der Wirksamkeit bei generalisierten oder multiplen Anfallstypen besteht eine äußerst geringe Wahrscheinlichkeit zu einer Verschlechterung der Anfälle. Die Dosierung muss adäquat unter

Messung der Serumkonzentration angewendet werden. Die teratogene Wirkung während einer Schwangerschaft ist zu beachten, spielt aber bei schwerkranken Patientinnen mit LGS und epileptischer Enzephalopathie primär eine untergeordnete Rolle.

Da unter Valproat oft weiterhin Anfälle auftreten, wird ein zweites Antiepileptikum hinzugefügt, meist Lamotrigin oder Clobazam. Mitunter wird auch Topiramat zusätzlich eingesetzt. Auch darunter ist meist keine Anfallsfreiheit zu erreichen. Einige Behandler setzen dann die Therapie auf andere Antiepileptika (Levetiracetam, Rufinamid) um. Wegen der schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird meist auf Felbamat verzichtet (last line). Die Auswahl der Medikamente ist z. T. auch von dem Anfallsmuster abhängig. Andere Behandler setzen nach Valproat, Lamotrigin und Topiramat eine VNS ein. Die Wirksamkeit von Cannabidiol erscheint auch begrenzt und nicht besser als die derzeit zur Verfügung stehenden Arzneimittel.

Leider fehlen prospektive direkte Vergleichsstudien, die die Wirksamkeit der verschiedenen Pharmaka und der diversen Behandlungsregime miteinander vergleichen. Nur mit solchen vergleichenden Studien gelingt es, den genauen Stellenwert und den tatsächlichen Nutzen für die Patientinnen und Patienten zu bestimmen. Leider hat die Verfügbarkeit von neuen, teilweise kostenintensiven Antiepileptika den Anteil der Patienten, die anfallsfrei werden, nicht entscheidend verändert. Da die Anfallsfreiheit in der Regel nicht erreicht wird, wäre als primäres Therapieziel eine eindeutige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erfasst mit validierten Elternfragebögen, äußerst wünschenswert.

Literatur

1. Asadi-Pooya AA: Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. Neurol Sci 2018; 39: 403-414.
2. Borrelli S, El Tahry R: Therapeutic approach to Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review. Acta Neurol Belg 2019; 119: 315-324.
3. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. CNS Drugs. 2021; 35: 61-83.
4. Neubauer BA, Gross S, Hahn A: Epilepsy in childhood and adolescence. Dtsch Arztebl Int 2008; 105: 319-327; quiz 327-318.
5. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH: Fachinformation „Valproat neuraxpharm® 60mg/ml Lösung zum Einnehmen“. Stand: August 2022.
6. Desitin Arzneimittel GmbH: Fachinformation „Lamotrigin Desitin® 5 mg Tabletten“. Stand: Oktober 2022.
7. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF et al.: Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 1807-1812.
8. Syri Pharma Limited: Fachinformation „Clobazam Syri Pharma® 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen“. Stand Januar 2021.
9. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH: Fachinformation „Topiramat neuraxpharm®“. Stand: August 2019.
10. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F et al.: A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. Neurology 1999; 52: 1882-1887.

11. Eisai GmbH: Fachinformation „Inovelon® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen“. Stand: Mai 2020.

12. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R et al.: Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 2008; 70: 1950-1958.

13. GW Pharma (International) B.V.: Fachinformation „Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen“. Stand: Januar 2022.

14. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH: Fachinformation „Levetiracetam neuraxpharm® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen“. Stand: Dezember 2019.

15. Organon Healthcare GmbH: Fachinformation „Taloxa® Saft“. Stand: Februar 2021.

16. Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut S: Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). N Engl J Med 1993; 328: 29-33.

17. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review. Clin Neuropharmacol. 2017; 40: 63-84.

18. Mehta V, Ferrie CD, Cross JH, Vadlamani G. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. Cochrane Database Syst Rev. 2015; Issue 6: CD005222.

19. Zogenix ROI Limited: Fachinformation „Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen“. Stand: Juli 2022.

20. Samanta D. Fenfluramine: A Review of Pharmacology, Clinical Efficacy, and Safety in Epilepsy. Children (Basel). 2022; 9:1159.

21. European Medicines Agency (EMA): Summary of opinion (post authorisation): Fintepla (Fenfluramine): https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-opinion-fintepla-ii-12_en.pdf (letzter Zugriff: 25. Januar 2023). EMA/CHMP/917134/2022; Amsterdam, 15. Dezember 2022.

22. Cersosimo RO, Bartuluchi M, Fortini S et al.: Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in 64 paediatric patients with refractory epilepsies. Epileptic Disord 2011; 13: 382-388.

23. Caraballo RH, Fortini S, Fresler S et al.: Ketogenic diet in patients with Lennox-Gastaut syndrome. Seizure 2014; 23: 751-755.

24. Freeman JM, Vining EP, Kossoff EH et al.: A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. Epilepsia 2009; 50: 322-325.

25. Verrotti A, Striano P, Iapadre G et al.: The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. Seizure 2018; 63: 17-25.

26. Cross JH, Auvin S, Falip M et al.: Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. Front Neurol 2017; 8: 505.