

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2011-B-037 Perampanel

Stand: 17.01.2011

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

Perampanel [Anwendungsgebiet abgekürzt]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Clobazam CLB, Eslicarbazepin ECB ¹ , Gabapentin GBP, Lacosamid LZA ¹ , Lamotrigin LTG, Levetiracetam LEV, Pregabalin PGB ¹ , Tiagabin TGB, Topiramate TPM, Valproinsäure VPA, Vigabatrin VGB, Zonisamid ZON ¹ , Retigabin RTG ¹
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	Es liegen keine Beschlüsse vor
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Festbetrag für CLB, GBP, LTG, VPA, TPM
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	DDD in Mio. im Jahr 2010 ² : GBP: 34,9 LEV: 37,2 LTG: 20,5 LZA: 2,2 PGB: 54,3 TPM: 2,3 VPA: 55,3 ZON: 1,1 RTG: Datum der Zulassung 28. März 2011

¹Zulassung nur für Erwachsene bzw. ab 16 Jahre

²Arzneiverordnungsreport 2011

I. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Perampanel N03AX22 Fycompa®	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber (= erwartete Indikation)
Clobazam N05BA09 Frisium®	Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.
Eslicarbazepin N03AF04 Zebinix®	Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung angewendet.
Gabapentin N03AX12	Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung
Lacosamid N03AX18 Vimpat®	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren.
Lamotrigin N03AX09	Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren: Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren: Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle
Levetiracetam N03AX14 Keppra®	Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
Pregabalin N03AX16 Lyrica®	Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter. Sicherheit und Wirksamkeit von Lyrica bei Kindern unter 12 Jahren und bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) wurden nicht nachgewiesen. Hierzu sind keine Daten verfügbar.

<p>Tiagabin N03AG06 Gabitril®</p>	<p>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.</p>
<p>Topiramat N03AX11</p>	<p>Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen</p>
<p>Valproinsäure N03AG01</p>	<p>Behandlung von - generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen - partiellen (fokalen) Anfällen und sekundär-generalisierten Anfällen sowie zur Kombinationsbehandlung, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.</p>
<p>Vigabatrin N03AG04 Sabitril®</p>	<p>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.</p>
<p>Zonisamid N03AX15 Zonegran®</p>	<p>Zusatztherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zonegran® bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht nachgewiesen.</p>
<p>Retigabin N03AX21 Trobalt®</p>	<p>Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.</p>

Indikation für die Recherche:
(MeSH) Epilepsies, Partial

Berücksichtigte Wirkstoffe:
in Deutschland zugelassene Wirkstoffe

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „partielle (fokale) Epilepsie“ durchgeführt (Recherche am 06.01.2012 abgeschlossen). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherche zum Wirkstoff Retigabin (Stand Juni-Juli 2011). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), Medline (PubMed), AWMF, GIN, NICE/NHS, NGC, SIGN, TRIP. Die Update-Recherche ergab 19 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz gescreent wurden. Es wurden 4 zusätzliche Quellen in die Evidenz-Synopse aufgenommen (Chang et al. 2011, Costa et al. 2011, NICE 2011, Simoens et al. 2011). Bei institutionellen Hinweisen zu Komparatoren wurde die Quelle von NHSC 2011 aufgenommen.

Cochrane Reviews	
<p><u>Carbamazepin</u></p> <p>Marson Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3. Art. No.: CD001030. (assessed as up-to-date 2007)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Keine stat. signifikanten Differenzen zwischen Carbamazepin vs. Valproinsäure hinsichtlich der folgenden Outcomes: Zeit bis Therapieabbruch, Zeit bis zur 12 Monate-Remission. Stat. signifikante Differenz zugunsten von Carbamazepin (nur Studien zur partiellen Epilepsie) bei der Zeit bis zum ersten Anfall (HR 1,11, 95% KI: 1,04-1,44, p=0,015, sign. Heterogenität: p=0,003, I²=75%).
<p>Tudur Smith Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD001911 (assessed as up-to-date 2010)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Keine stat. signifikanten Differenzen zwischen Carbamazepin vs. Phenytoin hinsichtlich der folgenden Outcomes: Zeit zum Therapieabbruch, Zeit bis zur 12 Monate-Remission, Zeit bis zur 6 Monate-Remission, Zeit bis zum ersten Anfall. Ergebnisse nicht ausschließlich zur partiellen Epilepsie (keine Stratifizierung nach Epilepsie-Art).
<p>Tudur Smith Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. Cochrane</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stat. signifikante Differenz zugunsten von Carbamazepin vs. Phenobarbital (nur Studien zur partiellen Epilepsie) hinsichtlich der Zeit in Behandlung (HR 1,60, 95% KI: 1,18-2,17, p=0,00025, sign. Heterogenität: p=0,05, I²=61%) Stat. signifikante Differenz zugunsten Phenobarbital bei der Zeit bis zum ersten Anfall (HR 0,71, 95% KI: 0,55-0,91, p=0,0073, I²=0%)

<p>Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD001904 (assessed as up-to-date 2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Keine stat. signifikante Differenz zwischen Carbamazepin vs. Phenobarbital hinsichtlich der Zeit bis zur 12 Monate-Remission (sign. Heterogenität).
<p><u>Clobazam</u> Michael Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD004154 (assessed as up-to-date 2011)</p>	<p>Keine Meta-Analyse durch Heterogenität im Design (4 cross-over RCTs mit teilweise partiellen Epilepsie).</p> <ul style="list-style-type: none"> Clobazam kann zur Senkung der Anfallhäufigkeit führen. Die Qualität der Studiendaten ist schlecht, der Behandlungseffekt ist nicht quantifizierbar. Dauer der Effekts und Patientengruppen sind unklar. Unerwünschte Ereignisse unzureichend beschrieben.
<p><u>Eslicarbazepine</u> Chang Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD008907</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stat. signifikante Differenz zugunsten von Eslicarbazepin (über alle Dosierungen) vs. Placebo beim Erreichen einer Response (50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit) mit RR 1,86 (95% KI: 1,46-2,36, $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$) Stat. signifikante Differenz zugunsten von Eslicarbazepin (über alle Dosierungen) vs. Placebo bei Anfallfreiheit nach 12-18 Wochen mit RR 3,04 (95% KI: 1,44-6,42, $p < 0,0035$, $I^2 = 0\%$) Keine stat. signifikante Differenz beim Therapieabbruch (über alle Dosierungen). Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse mit Eslicarbazepin (über alle Dosierungen): Schwindelanfälle, Übelkeit, Diplopie. <p>Keine stat. signifikante Differenz zwischen Eslicarbazepin und Placebo bei: Ataxie, Fatigue, Schläfrigkeit, Ausschlag, Kopfschmerzen, Übelkeit.</p>
<p><u>Gabapentin</u> Marson Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 1. Art. No.: CD001415. (assessed as up-to-date 2007)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stat. signifikante Differenz zugunsten von Gabapentin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (OR 1,93, 95% KI: 1,37-2,71, $p = 0,00015$, $I^2 = 0\%$) Keine stat. signifikante Differenz beim Therapieabbruch. Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Gabapentin: Ataxie, Schwindelanfälle, Fatigue, Schläfrigkeit. Kein sign. Unterschied bei Kopfschmerzen und Übelkeit.
<p><u>Lamotrigin</u> Ramaratnam Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. CochraneDatabase of Systematic Reviews 2001, Issue 3. Art. No.: CD001909 (assessed as up-to-date 2010)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lamotrigin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (OR 2,51, 95% KI: 1,86-3,40, $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$) Keine stat. signifikante Differenz bei Therapieabbrüchen. Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Lamotrigin: Ataxie, Schwindelanfälle, Übelkeit, Schläfrigkeit, Diplopie. Kein sign. Unterschied bei Fatigue und Kopfschmerzen.
<p><u>Gamble</u> Lamotrigine versus carbamazepine</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lamotrigin vs. Carbamazepin (nur Studien zur partiellen Epilepsie) hinsichtlich der Zeit bis Therapieabbruch (HR 0,62, 95% KI: 0,45-0,86, $p = 0,0041$, $I^2 = 0\%$)

<p>monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001031 (assessed as up-to-date 2007)</p> <p>Zweitpublikation: Gamble A meta-analysis of individual patient responses to lamotrigine or carbamazepine monotherapy. <i>Neurology</i> 2006; 66 (9): 1310-7.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Keine stat. sign. Differenz hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Anfall (nur Studien zur partiellen Epilepsie) (HR 1,28, 95% KI: 0,98-1,66, p=0,068, I²=0%). Stat. signifikante Differenz zugunsten von Carbamazepin vs. Lamotrigin hinsichtlich der Anfallfreiheit nach 6 Monaten (HR 0,72, 95% KI: 0,54-0,97, p=0,032, I²=0%)
<p><u>Levetiracetam</u></p> <p>Chaisewikul Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2001, Issue 1. Art. No.: CD001901. (assessed as up-to-date 2005)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stat. signifikante Differenz zugunsten von Levetiracetam vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (OR 3,81, 95% KI: 2,78-5,22, p<0,00001, I²=0%) Keine stat. signifikante Differenz bei Therapieabbrüchen. Unerwünschte Ereignisse: Stat. signifikant häufigere Verletzungen durch Unfälle bei Placebo. Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Levetiracetam: Schwindelanfälle, Infektionen. Keine stat. sign. Unterschiede bei Ataxie, Fatigue, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schläfrigkeit (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).
<p><u>Oxcarbazepin</u></p> <p>Castillo Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2000, Issue 3. Art. No.: CD002028 (assessed as up-to-date 2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stat. signifikante Differenz zugunsten von Oxcarbazepin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (OR 2,96, 95% KI: 2,20-4,00, p<0,00001, I²=21%) Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (OR 2,17, 95% KI: 1,59-2,97, p<0,00001, I²=0%) Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Oxcarbazepin: Ataxie, Schwindelanfälle, Schwindelgefühl, Fatigue, Übelkeit, Schläfrigkeit, Diplopie (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).
<p>Muller Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2006, Issue 2. Art. No.: CD003615. (assessed as up-to-date 2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stat. signifikante Differenz zugunsten von Oxcarbazepin vs. Phenytoin (nur Studien zur partiellen Epilepsie) hinsichtlich der Zeit zum Therapieabbruch (HR 1,92, 95% KI: 1,17-3,16, p=0,0095, I²=19%) Keine stat. signifikante Differenz bei Zeit bis zur 6 Monate-Remission, Zeit bis zur 12 Monate-Remission, Zeit bis zum ersten Anfall (nur Studien zur partiellen Epilepsie).
<p>Koch Oxcarbazepine versus</p>	<ul style="list-style-type: none"> Keine stat. signifikante Differenz zwischen Oxcarbazepin vs. Carbamazepin hinsichtlich: Zeit bis Therapieabbruch (alle Gründe), Zeit bis Therapieabbruch (schwerwiegende Gründe), Zeit bis Therapieabbruch

<p>carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006453</p>	<p>(fehlende Wirksamkeit), Zeit bis zur 12 Monate-Remission, Zeit bis zum ersten Anfall, unerwünschte Nebenwirkungen (alle), Fatigue/Schläfrigkeit/Sedation, allergische Ausschläge, Schwindelanfälle/Schwindel, Kopfschmerzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikant häufiger bei Oxcarbazepin: Übelkeit/Erbrechen
<p><u>Phenobarbital /Phenytoin</u> Taylor Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD002217 (assessed as up-to-date 2009)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Phenytoin vs. Phenobarbital hinsichtlich der Zeit zum Therapieabbruch (HR 1,62, 95% KI: 1,22-2,14, p=0,00084, sign. Heterogenität: p=0,01, I²=79%) • Keine stat. signifikante Differenz bei Zeit bis zur 12 Monate-Remission und Zeit bis zum ersten Anfall. • Ergebnisse nicht ausschließlich zur partiellen Epilepsie (keine Stratifizierung nach Epilepsie-Art).
<p><u>Phenytoin/Valproinsäure</u> Tudur Smith Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD001769 (assessed as up-to-date 2007)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikante Differenz zwischen Phenytoin und Valproinsäure (nur Studien zur partiellen Epilepsie) hinsichtlich der Zeit zum Therapieabbruch, Zeit bis zur 12 Monate-Remission, Zeit bis zur 6 Monate-Remission und Zeit bis zum ersten Anfall.
<p><u>Pregabalin</u> Lozsadi Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD005612</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Pregabalin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (RR 3,56, 95% KI: 2,60-4,87, p<0,00001, I²=16%) • Keine stat. signifikante Differenz hinsichtlich der Anfallfreiheit nach Titration • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (alle Gründe) (RR 1,43, 95% KI: 1,11-1,85, p=0,0057, I²=0%), bei Therapieabbrüchen aufgrund von unerw. Ereignissen (RR 2,74, 95% KI: 1,80-4,17, p<0,00001, I²=0%). • Stat. signifikant häufigere unerw. Ereignisse bei Pregabalin: Ataxie, Schwindelanfälle, Übelkeit, Schläfrigkeit, Gewichtszunahme. Keine stat. sign. Unterschiede bei Fatigue (grenzwertig p=0,076) und Kopfschmerzen.
<p><u>Tiagabin</u> Pereira Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD001908</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Tiagabin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (RR 3,16, 95% KI: 1,97-5,07, p<0,00001, I²=0%) • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (RR 1,81, 95% KI: 1,25-2,62, p=0,0018, I²=0%) • Stat. signifikant häufigere unerw. Ereignisse bei Tiagabin: Schwindel, Tremor. Keine stat. sign. Unterschiede bei Ataxie, Fatigue, Nausea, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Infektionen, Nervosität (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).

<p>Topiramate</p> <p>Jette Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD001417</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Topiramate vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (RR 2,85, 95% KI: 2,27-3,59, p<0,00001, I²=22%) • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (RR 2,26, 95% KI: 1,55-3,31, p=0,000024, I²=0%) • Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Topiramate: Ataxie, Schwindelanfälle, Fatigue, Übelkeit, Schläfrigkeit, abnormale Gedanken.
<p>Vigabatrin</p> <p>Hemming Vigabatrin for refractory partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD007302 (assessed as up-to-date 2011)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Vigabatrin vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (RR 2,58, 95% KI: 1,87-3,57, p<0,00001, I²=34%) und bei Therapieabbrüchen (RR 2,49, 95% KI: 1,05-5,88, p=0,0038, I²=0%) • Stat. signifikant häufigere Fatigue-Ereignisse bei Zonisamid. Keine sign. Unterschiede bei Ataxie (grenzwertig p=0,036), Schwindel (grenzwertig p=0,013), Übelkeit, abnormes Sehen, Depression (grenzwertig p=0,032), Kopfschmerzen, Diplopie, Nystagmus (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).
<p>Zonisamid</p> <p>Chadwick Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD001416. (assessed as up-to-date 2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Zonisamid vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit (nach Titration RR 1,98, 95% KI: 1,51-2,59, p<0,00001, I²=0%; nach komplettem Behandlungszyklus RR 2,35, 95% KI: 1,74-3,17, p<0,00001, I²=0%) • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Placebo bei Therapieabbrüchen (RR 1,47, 95% KI: 1,07-2,02, p=0,018, I²=0%) • Stat. signifikant häufigere unerwünschte Ereignisse bei Zonisamid: Ataxie, Schwindelanfälle, Schläfrigkeit, Anorexie. Keine sign. Unterschiede bei Übelkeit, Fatigue (Anmerkung: im Cochrane Review 99% KI).
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
<p>Lacosamid</p> <p>Chung Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. CNS Drugs. 2010 Dec 1;24(12):1041-54.</p> <p>Harris Lacosamide: an adjunctive agent for partial-onset seizures and potential therapy for neuropathic pain. Ann Pharmacother 2009; 43 (11): 1809-17.</p>	<p>Beide aufgeführten Reviews zu Lacosamid sind keine methodisch adäquaten systematischen Reviews.</p> <p>Chung 2010: Zusammenfassung der Ergebnisse von 3 RCTs zu Lacosamid (Ben-Menachem 2007, Halasz 2009, Chung 2010). Keine Angaben zur Literaturrecherche.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lacosamid vs. Placebo bei der medianen Reduktion (in Prozent) der Anfallhäufigkeit und beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit. Zusammenfassende Ergebnisse zu Therapieabbrüchen unzureichend berichtet mit größeren Differenzen zugunsten von Placebo. • Genannte häufigere unerwünschte Ereignisse bei Lacosamid: Schwindelanfälle, Kopfschmerzen, Übelkeit, Diplopie, Ataxie, verschwommenes Sehen, Tremor, Nystagmus (keine p-Wert Angaben). <p>Harris 2009: Narrative Zusammenfassung von Studienergebnissen zu Lacosamid (darunter 3 RCTs aus Chung 2010). Systematik der Literaturrecherche/-selektion nicht komplett nachvollziehbar.</p>

<p>Simoens Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset epileptic seizures: a review of the clinical and economic literature. Curr Med Res Opin 2011; 27 (7): 1329-38.</p>	<p>Systematischer Review (mit Meta-Analyse) von 3 RCTs zur Wirksamkeit von Lacosamid (Ben-Menachem 2007, Halasz 2009, Chung 2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lacosamid vs. Placebo bei der medianen Reduktion (in Prozent) der Anfallhäufigkeit pro 28 Tage: 33,3% (200mg/d mit p<0,01), 36,8% (400mg/d mit p<0,001) und 39,4% (600 mg/d ohne Signifikanzangabe) vs. 18,4% für Placebo. • Stat. signifikante Differenz zugunsten von Lacosamid vs. Placebo beim Erreichen einer 50% Reduktion in der Anfallhäufigkeit: 34,1% (200mg/d mit p<0,05), 39,7% (400mg/d mit p<0,001) und 39,6% (600 mg/d ohne Signifikanzangabe) vs. 22,6% für Placebo. • Die häufigsten unerwünschte Ereignisse bei Lacosamid vs. Placebo waren: Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen.
<p>Retigabin</p> <p>NICE Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in epilepsy. NICE technology appraisal guidance 232. 2011</p> <p>basierend auf Craig et al. Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation. A Single Technology Appraisal. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Retigabin wird empfohlen als Option für die additive Behandlung, (...) nur wenn die vorherige Behandlung mit Carbamazepin, Clobazam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Valproat und Topiramamat nicht zu einem adäquaten Response geführt hat oder nicht vertragen wurde. Das Committee schlussfolgert, dass die Retigabin-Studien eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo zeigen. Das Committee schlussfolgert, dass keine der vom Hersteller eingereichten Therapien mehr oder weniger wirksam sind als die anderen. • Ergänzende Anmerkung (S. 63): Die Ergebnisse des systematischen Review und einer Netzwerk-Meta-Analyse zeigen, dass solche Komparatoren wie Eslicarbazepin, Lacosamid, Pregabalin, Tiagabin und Zonisamid auch wirksam im Vergleich zu Placebo sind, jedoch ohne signifikante Differenzen untereinander oder im Vergleich zu Retigabin. Die Wirksamkeit von Retigabin im Vergleich zu anderen relevanten Add-on-Wirkstoffen wurde vom Hersteller nicht dargestellt.
Wirkstoffübergreifende Quellen	
<p>Wilby Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2005; 9(15).</p>	<p>HTA zu neueren Antiepileptika. Eingeschlossen: 21 RCT zu Monotherapie, 67 RCTs zu Add-on Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Evidenz zur Überlegenheit der neueren Wirkstoffe untereinander. • Neuere Wirkstoffe in der Add-on Anwendung zeigen Wirksamkeit vs. Placebo.
<p>Costa Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analysen aus direkt vergleichenden Studien, aus indirekten Vergleichen (ein Wirkstoff vs. alle andere Wirkstoffe) und einer Kombination der Evidenz aus direkten und indirekten Vergleichen. 70 RCTs wurden eingeschlossen (63 zu Add-on Behandlung vs. Placebo sowie 8 direkt vergleichende Studien zwischen Add-on Wirkstoffen (darunter 3 Studien zu Lamotrigin vs. Gabapentin, 1 Studie zu Lamotrigin vs. Pregabalin, 1 Studie zu Lamotrigin vs.</p>

review and meta-analysis.
Epilepsia **2011**; 52 (7): 1280-91.

Topiramate, 1 Studie zu Lamotrigin vs. Levetiracetam, 1 Studie zu Lamotrigin vs. Tiagabin und 1 Studie zu Tiagabin vs. Topiramate).

- Ergebnisse der Meta-Analysen (Fixed-Effects-Modell) einzelner Wirkstoffe im direkten Vergleich vs. Placebo für Response/Therapieabbrüche:
 - Oxcarbazepin: OR 3,30 (1,80-6,08, I²=65%) /
 - Lamotrigin: OR 2,34 (1,66-3,30, I²=17%)
 - Topiramate: OR 4,31 (3,07-6,06, I²=16%)
 - Gabapentin: OR 2,08 (1,47-2,96, I²=0%)
 - Pregabalin: OR 3,61 (2,21-5,89, I²=68%)
 - Zonisamid: OR 2,99 (2,07-4,32, I²=0%)
 - Tiagabin: OR 3,74 (2,21-6,31, I²=0%)
 - Levetiracetam: OR 3,75 (2,71-5,20, I²=35%)
 - Eslicarbazepin: OR 2,27 (1,66-3,10, I²=0%)
 - Lacosamid: OR 2,06 (1,54-2,76, I²=0%)

(Anmerkung FBMed: die Ergebnisse vs. Placebo stellen keine relevante Ergänzung im Vergleich zu vorliegenden Cochrane Reviews zu den einzelnen Wirkstoffen dar)
- Aus indirekten Vergleichen ergibt sich ein stat. sign. Vorteil (für Response) für Topiramate vs. alle andere neue Wirkstoffe mit OR 1,52 (KI 95%: 1,06-2,20), während Gabapentin 0,67 (KI 95%: 0,46-0,97) und Lacosamid 0,66 (KI 95%: 0,48-0,92) vs. alle andere neue Wirkstoffe jeweils unterlegen waren.
- Kombination der Evidenz aus direkten und indirekten Vergleichen ergibt:
 - stat. sign. Vorteil für Topiramate vs. Lamotrigin (OR 0,53 (KI 95%: 0,37-0,77, I²=0%) bei 50% Response sowie bei Anfallfreiheit (OR 0,54 (KI 95%: 0,31-0,93, I²=0%). Bei Therapieabbrüchen stat. sign. Vorteil für Lamotrigin (OR 0,55 (KI 95%: 0,37-0,81, I²=0%).
 - ((Anmerkung FBMed: hierunter zeigt die einzige direkt vergleichende Studie (Blum et al. 2006) inkonsistente Ergebnisse (statistisch sign. Vorteil für Lamotrigin beim primären Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit; Response wird nicht untersucht). Die Angaben von Costa et al. zum direkten Response-Vergleich daher unklar. Anfallfreiheit nicht stat. sign. unterschiedlich, Anfallhäufigkeit nur statistisch signifikant unterschiedlich für die ITT Population in der Eskalationsphase, Therapieabbrüche tendenziell seltener bei Lamotrigin.))
 - Kein stat. sign. Unterschiede zwischen Lamotrigin und Gabapentin.
 - Keine konsistenten Ergebnisse zu Lamotrigin vs. Pregabalin (Vorteil für Pregabalin bei Response, keine sign. Unterschiede bei Anfallfreiheit und Therapieabbrüchen).
 - Keine stat. sign. Unterschiede zwischen Lamotrigin und Levetiracetam.
- Zusammenfassung der Autoren: die festgestellten Differenzen sind zu gering, um eine sichere Aussage über die Überlegenheit eines der neueren Wirkstoffe zu treffen. Die Unsicherheit spiegelt die Limitationen aus der indirekten Evidenz wider. Die pharmakologische Entscheidungsfindung hängt daher eher von anderen Aspekten (wie individuelle Patientencharakteristika oder Ökonomie) ab, als von der verfügbaren Evidenz aus RCTs.

Leitlinien

French

Zusatztherapie bei Patienten mit refraktärer partieller Epilepsie

<p>Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.</p> <p>Epilepsia 2004; 45 (5): 410-23 Neurology 2004;62:1261–1273</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Folgende Wirkstoffe sind geeignet: Gabapentin, Lamotrigin, Tiagabin, Topiramate, Oxcarbazepin, Levetiracetam und Zonisamid (GoR: A) • Zugrundeliegende Zusammenfassung der Autoren: Alle aufgeführten Wirkstoffe zeigten ihre Wirksamkeit (Anfallhäufigkeit). Eine vergleichende Beurteilung ist nicht möglich. <p><u>Monotherapie</u> bei Patienten mit refraktärer partieller Epilepsie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxcarbazepin und Topiramate können eingesetzt werden. (GoR: A) • Lamotrigin kann eingesetzt werden. (GoR: B abgestuft wegen Dropouts) • Keine hinreichende Evidenz für eine Empfehlung für Gabapentin, Levetiracetam, Tiagabin oder Zonisamid.
<p>NICE The epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care 2004</p> <p><i>Syst. Review zur Leitlinie:</i> Stokes The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 2004.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • It is recommended that combination therapy (adjunctive or 'add-on' therapy) should only be considered when attempts at monotherapy with AEDs have not resulted in seizure freedom. If trials of combination therapy do not bring about worthwhile benefits, treatment should revert to the regimen (monotherapy or combination therapy) that has proved most acceptable to the individual, in terms of providing the best balance between effectiveness in reducing seizure frequency and tolerability of side effects. A (NICE) • GoR A: The newer AEDs gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate and vigabatrin, within their licensed indications, are recommended for the management of epilepsy in people who have not benefited from treatment with the older antiepileptic drugs such as carbamazepine or sodium valproate, or for whom the older antiepileptic drugs are unsuitable (...).
<p>NICE Newer drugs for epilepsy in Adults 2004</p>	<ul style="list-style-type: none"> • The newer antiepileptic drugs gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate and vigabatrin, within their licensed indications, are recommended for the management of epilepsy in people who have not benefited from treatment with the older antiepileptic drugs such as carbamazepine or sodium valproate, or for whom the older antiepileptic drugs are unsuitable because (...) • It is recommended that people should be treated with a single antiepileptic drug (monotherapy) wherever possible. If the initial treatment is unsuccessful, then monotherapy using another drug can be tried. • It is recommended that combination therapy (adjunctive or 'add-on' therapy) should only be considered when attempts at monotherapy with antiepileptic drugs have not resulted in seizure freedom.
<p>SIGN Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. A national clinical guideline. 2003</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vigabatrin, Lamotrigin, Gabapentin, Topiramate, Tiagabin, Oxcarbazepin, Levetiracetam. Systematic reviews have confirmed the efficacy and tolerability of all these new agents as adjunctive therapy for patients with drug-resistant, focal epilepsy. (LoE: 1++, 1+, 1-, 2++) • Combination therapy should be considered when treatment with two first line AEDs has failed or when the first well-tolerated drug substantially improves seizure control but fails to produce seizure-freedom at maximal dosage. (Grade A) • The choice of drugs in combination should be matched to the patients seizure type(s) and should be limited to two or at most three AEDs. (Grade B) • Vigabatrin can be regarded as the drug of last choice because of its association with irreversible visual field defects.

Institutionelle Hinweise zu Komparatoren von Perampanel

NHSC

Perampanel for
epilepsy – adjunctive

2011

- First line Optionen: carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, levetiracetam and sodium valproate.
- Second line Monotherapy-Optionen: clobazam, gabapentin and topiramate.
- Add-on Therapie: oxcarbazepine, gabapentin, pregablin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, topiramate, zonisamide and eslicarbazepine.