

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Perampanel (Fycompa®)

Eisai GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Eisai Europe Limited

Modul 4A

*Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit
oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten
ab 12 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 07.09.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	26
Abkürzungsverzeichnis	28
4. Modul 4 – allgemeine Informationen	33
4.1. Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	34
4.2. Methodik.....	64
4.2.1. Fragestellung.....	64
4.2.2. Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	66
4.2.3. Informationsbeschaffung.....	73
4.2.3.1. Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	73
4.2.3.2. Bibliografische Literaturrecherche.....	73
4.2.3.3. Suche in Studienregistern.....	75
4.2.3.4. Selektion relevanter Studien.....	76
4.2.4. Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	76
4.2.5. Informationssynthese und -analyse.....	79
4.2.5.1. Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	79
4.2.5.2. Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	80
4.2.5.3. Meta-Analysen.....	92
4.2.5.4. Sensitivitätsanalysen.....	94
4.2.5.5. Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	94
4.2.5.6. Indirekte Vergleiche.....	98
4.3. Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	105
4.3.1. Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
4.3.1.1. Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
4.3.1.1.1. Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	105
4.3.1.1.2. Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	109
4.3.1.1.3. Studien aus der Suche in Studienregistern.....	110
4.3.1.1.4. Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
4.3.1.2. Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
4.3.1.2.1. Studiendesign und Studienpopulationen.....	113
4.3.1.2.3. Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	150
4.3.1.4. Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	152
4.3.1.4.1. Endpunkte – RCT.....	155
4.3.1.4.1.1. Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – RCT.....	155

4.3.1.4.1.2.	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) – RCT	171
4.3.1.4.1.3.	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) – RCT	186
4.3.1.4.1.4.	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) – RCT	202
4.3.1.4.1.5.	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) – RCT	218
4.3.1.4.1.6.	QOLIE-31-P – RCT.....	230
4.3.1.4.1.7.	75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) – RCT.....	242
4.3.1.4.1.8.	Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – RCT.....	257
4.3.1.4.1.9.	Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – RCT.....	274
4.3.1.4.1.10.	Gesamtmortalität – RCT	290
4.3.1.4.1.11.	Unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT.....	295
4.3.1.4.1.12.	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT	307
4.3.1.4.1.13.	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – RCT	319
4.3.1.4.1.14.	Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag – RCT	329
4.3.1.4.1.15.	Unerwünschte Ereignisse: Schwindel – RCT	340
4.3.1.4.1.15.1.	Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz – RCT.....	352
4.3.1.4.1.16.	Unerwünschte Ereignisse: Ataxie– RCT.....	364
4.3.1.4.1.17.	Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit– RCT	374
4.3.1.4.1.18.	Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen– RCT	384
4.3.1.4.1.19.	Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen– RCT	394
4.3.1.4.1.20.	Unerwünschte Ereignisse: Diplopie– RCT.....	405
4.3.1.4.1.21.	Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen – RCT	416
4.3.1.4.1.22.	Unerwünschte Ereignisse: Stürze– RCT.....	426
4.3.1.4.1.23.	Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – RCT.....	437
4.3.1.4.1.24.	Unerwünschte Ereignisse: Aggression – RCT.....	448
4.3.1.4.2.	Subgruppenanalysen – RCT.....	460
4.3.1.4.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	496
4.3.2.	Weitere Unterlagen.....	499

4.3.2.1. Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	499
4.3.2.1.1. Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	499
4.3.2.1.1.1. Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten - Studien des pharmazeutischen Unternehmers	499
4.3.2.1.1.2. Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	500
4.3.2.1.1.3. Suche in Studienregistern	501
4.3.2.1.1.4. Resultierender Studienpool: RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin	501
4.3.2.1.2. Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	502
4.3.2.1.3. Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	513
4.3.2.1.3.1. Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT	516
4.3.2.1.3.1.1. Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$) – indirekte Vergleiche aus RCT	516
4.3.2.1.3.1.2. Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs – indirekte Vergleiche aus RCT	528
4.3.2.1.3.1.3. „Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen“ - indirekte Vergleiche aus RCT	535
4.3.2.1.3.1.4. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt - indirekte Vergleiche aus RCT	538
4.3.2.1.3.1.5. „Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten“ - indirekte Vergleiche aus RCT	544
4.3.2.1.3.1.6. „Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag“ - indirekte Vergleiche aus RCT	550
4.3.2.1.3.1.7. „Unerwünschte Ereignisse: Schwindel“ - indirekte Vergleiche aus RCT	555
4.3.2.1.3.1.8. „Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz“ - indirekte Vergleiche aus RCT	561
4.3.2.1.3.1.9. „Unerwünschte Ereignisse: Ataxie“ - indirekte Vergleiche aus RCT	566
4.3.2.1.3.1.10. „Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit“ - indirekte Vergleiche aus RCT	572
4.3.2.1.3.1.11. „UE: Erbrechen“ - indirekte Vergleiche aus RCT	578
4.3.2.1.3.1.12. „Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen“ - indirekte Vergleiche aus RCT	583
4.3.2.1.3.1.13. „Unerwünschte Ereignisse: Diplopie“ - indirekte Vergleiche aus RCT	589
4.3.2.1.3.1.14. „Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen“ - indirekte Vergleiche aus RCT	594
4.3.2.1.3.2. Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	600
4.3.2.2. Nicht randomisierte vergleichende Studien	600
4.3.2.2.1. Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	600
4.3.2.2.2. Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	600
4.3.2.2.3. Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	601

4.3.2.2.3.1. <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	601
4.3.2.2.3.2. Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	602
4.3.2.3. Weitere Untersuchungen.....	602
4.3.2.3.1. Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	603
4.3.2.3.2. Charakteristika der weiteren Untersuchungen	603
4.3.2.3.3. Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	603
4.3.2.3.3.1. <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	603
4.3.2.3.3.2. Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	604
4.3.2.4. Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	604
4.4. Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	607
4.4.1. Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	607
4.4.2. Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	612
4.4.3. Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	630
4.4.4. Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	630
4.5. Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	631
4.5.1. Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	631
4.5.2. Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	632
4.5.3. Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	632
4.5.4. Verwendung von Surrogatendpunkten	633
4.6. Liste der eingeschlossenen Studien.....	634
4.7. Referenzliste.....	635
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	644
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	649
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	651
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	653
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	654
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	655
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	730
Anhang 4-H: Allgemeine Informationen zu Topiramate	1092
Anhang 4-H: 4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	1092
Anhang 4-H: 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	1093
Anhang 4-H: 4.2 Methodik.....	1094
Anhang 4-H: 4.2.1 Fragestellung	1094
Anhang 4-H: 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	1094
Anhang 4-H: 4.2.3 Informationsbeschaffung.....	1095
Anhang 4-H: 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	1095
Anhang 4-H: 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	1095
Anhang 4-H: 4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	1096
Anhang 4-H: 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	1097
Anhang 4-H: 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	1098

Anhang 4-H: 4.2.5	Informationssynthese und -analyse.....	1099
Anhang 4-H: 4.2.5.1	Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	1099
Anhang 4-H: 4.2.5.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	1099
Anhang 4-H: 4.2.5.3	Meta-Analysen	1100
Anhang 4-H: 4.2.5.4	Sensitivitätsanalysen	1101
Anhang 4-H: 4.2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	1101
Anhang 4-H: 4.2.5.6	Indirekte Vergleiche.....	1102
Anhang 4-H: 4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	1104
Anhang 4-H: 4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1104
Anhang 4-H: 4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1104
Anhang 4-H: 4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	1104
Anhang 4-H: 4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	1105
Anhang 4-H: 4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	1106
Anhang 4-H: 4.3.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1107
Anhang 4-H: 4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1108
Anhang 4-H: 4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	1108
Anhang 4-H: 4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	1110
Anhang 4-H: 4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	1111
Anhang 4-H: 4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT.....	1112
Anhang 4-H: 4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	1114
Anhang 4-H: 4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	1114
Anhang 4-H: 4.3.2	Weitere Unterlagen	1115
Anhang 4-H: 4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	1115
Anhang 4-H: 4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	1115
Anhang 4-H: 4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	1115
Anhang 4-H: 4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	1116
Anhang 4-H: 4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	1117
Anhang 4-H: 4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit Topiramamat	1117
Anhang 4-H: 4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	1118
Anhang 4-H: 4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	1128
Anhang 4-H: 4.3.2.1.3.1	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle – indirekte Vergleiche aus RCT	1131
Anhang 4-H: 4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	1183
Anhang 4-H: 4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	1183
Anhang 4-H: 4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	1183

Anhang 4-H: 4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	1184
Anhang 4-H: 4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	1184
Anhang 4-H: 4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	1184
Anhang 4-H: 4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	1185
Anhang 4-H: 4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	1185
Anhang 4-H: 4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	1186
Anhang 4-H: 4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	1186
Anhang 4-H: 4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	1186
Anhang 4-H: 4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	1186
Anhang 4-H: 4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ..	1187
Anhang 4-H: 4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	1187
Anhang 4-H: 4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	1187
Anhang 4-H: 4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	1187
Anhang 4-H: 4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	1188
Anhang 4-H: 4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	1188
Anhang 4-H: 4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	1189
Anhang 4-H: 4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	1190
Anhang 4-H: 4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	1190
Anhang 4-H: 4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	1190
Anhang 4-H: 4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	1190
Anhang 4-H: 4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	1190
Anhang 4-H: 4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	1192
Anhang 4-H: 4.7	Referenzliste	1193
Anhang 4-H: 4.8	Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche (entspricht Anhang 4-A)	1201
Anhang 4-H: 4.9	Suchstrategien – Suche in Studienregistern (entspricht Anhang 4-B)	1203
Anhang 4-H: 4.10	Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (entspricht Anhang 4-C).....	1204
Anhang 4-H: 4.11	Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT (entspricht Anhang 4-F)	1205
Anhang 4-H: 4.12	Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten (entspricht Anhang 4-G)	1222

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-10: Operationalisierung der Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)):	155
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-12: Ergebnisse für die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation.....	158
Tabelle 4-13: Ergebnisse für die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse.....	162
Tabelle 4-14: Ergebnisse für die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	164
Tabelle 4-15: Ergebnisse für die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse	168

Tabelle 4-16: Operationalisierung der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)	171
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-18: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation.....	173
Tabelle 4-19: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse.....	177
Tabelle 4-20: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	179
Tabelle 4-21: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	183
Tabelle 4-22: Operationalisierung der medianen und mittleren prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)	186
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	189
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	193
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation	195
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse	199

Tabelle 4-28: Operationalisierung der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)	202
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation... ..	205
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	209
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	211
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse	215
Tabelle 4-34: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)	218
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	221
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	223
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Lamotrigin-Subpopulation	225
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse	228
Tabelle 4-40: Operationalisierung von QOLIE-31-P.....	230
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für QOLIE-31-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-42: Grenzveränderung je QOLIE-31-P Kategorie für Gesamtpopulation (Berechnung anhand eines adjustierten multiplen linearen Regressionsmodells)	233

Tabelle 4-43: Prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, die eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ hatten und einen Baseline QOLIE Gesamtscore < 50 aufwiesen (Gesamtpopulation; N=1.298) (Erhaltungs-Phase; Full ITT)	234
Tabelle 4-44: Prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, die eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ hatten und einen Baseline QOLIE Gesamtscore < 50 aufwiesen (Lamotrigin-Subpopulation; N=373) (Erhaltungs-Phase; Full ITT)	235
Tabelle 4-45: Prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung mit einer Anfallsreduktion $\geq 50\%$ (Gesamtpopulation; N=1.298) (Erhaltungs-Phase; Full ITT)	238
Tabelle 4-46: Prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung mit einer Anfallsreduktion $\geq 50\%$ (Lamotrigin-Subpopulation; N=373) (Erhaltungs-Phase; Full ITT)	239
Tabelle 4-47: Prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung mit einer Anfallsreduktion $\geq 75\%$ (Gesamtpopulation; N=1.298) (Erhaltungs-Phase; Full ITT)	240
Tabelle 4-48: Prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung mit einer Anfallsreduktion $\geq 75\%$ (Lamotrigin-Subpopulation; N=373) (Erhaltungs-Phase; Full ITT)	241
Tabelle 4-49: Operationalisierung der 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase))	242
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	245
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	249
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation	251
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse	255

Tabelle 4-55: Operationalisierung der Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	257
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	261
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	265
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	267
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	271
Tabelle 4-61: Operationalisierung der Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)).....	274
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	277
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse.....	281

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation	283
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	287
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Gesamtmortalität.....	290
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	290
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	292
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse gesamt.....	295
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse gesamt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	296
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	298
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	300
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	302
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	304
Tabelle 4-76: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt .	307
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	308
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	310
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	313
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	315
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	317
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	319
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	319
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	321

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse.....	323
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	325
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	327
Tabelle 4-88: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag	329
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	330
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation.....	332
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse.....	334
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	336
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Unerwünschtes Ereignis: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	338
Tabelle 4-94: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Schwindel.....	340
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	340
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	342
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	344
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	346
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	348
Tabelle 4-100: Verteilung der Schweregrade für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	349
Tabelle: 4-101: Anteil der Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	350
Tabelle 4-102: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz.....	352
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	352
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	354

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	356
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	358
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse : Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	360
Tabelle 4-108: Verteilung der Schweregrade für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	361
Tabelle 4-109: Anteil der Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	362
Tabelle 4-110: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Ataxie	364
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	364
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	366
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	368
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	370
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	372
Tabelle 4-116: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit	374
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	374
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	376
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	378
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	380
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	382
Tabelle 4-122: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen	384
Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	384
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	386
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	388

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	390
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	392
Tabelle 4-128: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen	394
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	395
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation.....	397
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse.....	399
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	401
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse	403
Tabelle 4-134: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Diplopie.....	405
Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	406
Tabelle 4-136: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	408
Tabelle 4-137: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	410
Tabelle 4-138: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	412
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	414
Tabelle 4-140: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen .	416
Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	416
Tabelle 4-142: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	418
Tabelle 4-143: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	420
Tabelle 4-144: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	422
Tabelle 4-145: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	424
Tabelle 4-146: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Stürze.....	426
Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Stürze in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	427

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	429
Tabelle 4-149: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	431
Tabelle 4-150: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse : Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	433
Tabelle 4-151: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	435
Tabelle 4-152: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	437
Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	438
Tabelle 4-154: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation.....	440
Tabelle 4-155: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse.....	442
Tabelle 4-156: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	444
Tabelle 4-157: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	446
Tabelle 4-158: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Aggression.....	448
Tabelle 4-159: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Aggression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	449
Tabelle 4-160: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	451
Tabelle 4-161: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse	453
Tabelle 4-162: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation.....	455
Tabelle 4-163: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse.....	457
Tabelle 4-164: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	461
Tabelle 4-165: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	465

Tabelle 4-166: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	468
Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	471
Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	473
Tabelle 4-169: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation	475
Tabelle 4-170: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin Subpopulation	477
Tabelle 4-171: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin Subpopulation	481
Tabelle 4-172: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin Subpopulation	484
Tabelle 4-173: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin Subpopulation	487
Tabelle 4-174: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin Subpopulation	490
Tabelle 4-175: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin Subpopulation	493
Tabelle 4-176: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin	501
Tabelle 4-177: Studienpool – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin	501
Tabelle 4-178: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	503
Tabelle 4-179: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	506

Tabelle 4-180: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	507
Tabelle 4-181: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	513
Tabelle 4-182: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	516
Tabelle 4-183: Operationalisierung des Endpunkts „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)“	517
Tabelle 4-184: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)“ - in RCT für indirekte Vergleiche.....	518
Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)“ aus RCT für indirekte Vergleiche	520
Tabelle 4-186: Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher zwischen Perampanel und Lamotrigin für den Endpunkt „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)“	524
Tabelle 4-187: Für Heterogenität korrigierter adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher zwischen Perampanel und Lamotrigin für den Endpunkt „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)“	526
Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	528
Tabelle 4-189: Operationalisierung von „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs“	529
Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Häufigkeit fokaler Anfälle“ - in RCT für indirekte Vergleiche	530
Tabelle 4-191: Ergebnisse für „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs“ aus RCT für indirekte Vergleiche	532
Tabelle 4-192: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	535
Tabelle 4-193: Operationalisierung von „Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen“	536
Tabelle 4-194: „Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen“ - in RCT für indirekte Vergleiche	536
Tabelle 4-195: Ergebnisse für „Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	537

Tabelle 4-196: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	538
Tabelle 4-197: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“	539
Tabelle 4-198: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“ - in RCT für indirekte Vergleiche	540
Tabelle 4-199: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	542
Tabelle 4-200: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	544
Tabelle 4-201: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten“	545
Tabelle 4-202: „Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten“ - in RCT für indirekte Vergleiche.....	546
Tabelle 4-203: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten“ aus RCT für indirekte Vergleiche	547
Tabelle 4-204: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	550
Tabelle 4-205: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag“	551
Tabelle 4-206: „Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag“ - in RCT für indirekte Vergleiche	551
Tabelle 4-207: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag“ aus RCT für indirekte Vergleiche	553
Tabelle 4-208: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	555
Tabelle 4-209: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Schwindel“	556
Tabelle 4-210: „Unerwünschte Ereignisse: Schwindel“ - in RCT für indirekte Vergleiche ..	557
Tabelle 4-211: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Schwindel“ aus RCT für indirekte Vergleiche	558
Tabelle 4-212: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	561
Tabelle 4-213: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz“	562
Tabelle 4-214: „Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz“ - in RCT für indirekte Vergleiche	562
Tabelle 4-215: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz“ aus RCT für indirekte Vergleiche	564
Tabelle 4-216: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	566
Tabelle 4-217: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Ataxie“	567
Tabelle 4-218: „Unerwünschte Ereignisse: Ataxie“ - in RCT für indirekte Vergleiche.....	568

Tabelle 4-219: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Ataxie“ aus RCT für indirekte Vergleiche	569
Tabelle 4-220: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	572
Tabelle 4-221: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit“	573
Tabelle 4-222: „Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit“ - in RCT für indirekte Vergleiche.....	574
Tabelle 4-223: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit“ aus RCT für indirekte Vergleiche	575
Tabelle 4-224: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	578
Tabelle 4-225: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen“	579
Tabelle 4-226: „Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen“ - in RCT für indirekte Vergleiche ..	579
Tabelle 4-227: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen“ aus RCT für indirekte Vergleiche	581
Tabelle 4-228: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	583
Tabelle 4-229: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen“	584
Tabelle 4-230: „Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen“ - in RCT für indirekte Vergleiche	585
Tabelle 4-231: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen“ aus RCT für indirekte Vergleiche	586
Tabelle 4-232: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	589
Tabelle 4-233: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Diplopie“	590
Tabelle 4-234: „Unerwünschte Ereignisse: Diplopie“ - in RCT für indirekte Vergleiche	590
Tabelle 4-235: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Diplopie“ aus RCT für indirekte Vergleiche	592
Tabelle 4-236: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	594
Tabelle 4-237: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen“	595
Tabelle 4-238: „Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen“ - in RCT für indirekte Vergleiche	596
Tabelle 4-239: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	597
Tabelle 4-240: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	601
Tabelle 4-241: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	601
Tabelle 4-242: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	602

Tabelle 4-243: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	603
Tabelle 4-244: Tabellarische Übersicht des Zusatznutzens des bewerteten Arzeinmittel	615
Tabelle 4-245: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	630
Tabelle 4-246: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	631
Tabelle 4-247: Liste der eingeschlossenen Studien und zugehöriger Datenquellen	634
Tabelle 4-248 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	654
Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 304	657
Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 305	675
Tabelle 4-251 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 306	694
Tabelle 4-252: Studiendesign und -methodik für Matsuo et al. 1993.....	714
Tabelle 4-253 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993).....	722
Tabelle 4-254 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 304.....	731
Tabelle 4-255 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen	732
Tabelle 4-256 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 305	818
Tabelle 4-257 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen	819
Tabelle 4-258 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 306.....	904
Tabelle 4-259 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen	905
Tabelle 4-260 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen	991
Tabelle 4-261 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993).....	1039
Tabelle 4-262 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen	1040
Tabelle 4-A: Einschränkung der Patientenpopulation durch die Fachinformation von Lamotrigin.....	69
Tabelle 4-B: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	72
Tabelle 4-C: Patientenrelevanter therapeutische Effekte und korrespondierende Endpunkte in den Studien	82
Tabelle 4-D: Zuordnung der relevanten unerwünschten Ereignisse	88
Tabelle 4-E: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	108

Tabelle 4-F: Charakterisierung der post-hoc Lamotrigin-Subpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-G: Patientenrelevante Endpunkte (Kopie von Tabelle 4-C)	611
Tabelle 4-H-1 (Anhang): Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1105
Tabelle 4-H-2 (Anhang): Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	1105
Tabelle 4-H-3 (Anhang): Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1107
Tabelle 4-H-4 (Anhang): Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1108
Tabelle 4-H-5 (Anhang): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1109
Tabelle 4-H-6 (Anhang): Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1110
Tabelle 4-H-7 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1110
Tabelle 4-H-8 (Anhang): Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1111
Tabelle 4-H-9 (Anhang): Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1111
Tabelle 4-H-10 (Anhang): Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	1112
Tabelle 4-H-11 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1113
Tabelle 4-H-12 (Anhang): Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1113
Tabelle 4-H-13 (Anhang): Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Topiramat.....	1117
Tabelle 4-H-14 (Anhang): Studienpool – RCT mit Topiramat.....	1117
Tabelle 4-H-15 (Anhang): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	1118
Tabelle 4-H-16 (Anhang): Charakterisierung der Interventionen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	1121
Tabelle 4-H-17 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	1123
Tabelle 4-H-18 (Anhang): Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	1128
Tabelle 4-H-19 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	1131

Tabelle 4-H-20 (Anhang): Operationalisierung von „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle“	1131
Tabelle 4-H-21 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle“ in RCT für indirekte Vergleiche	1132
Tabelle 4-H-22 (Anhang): Ergebnisse für „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	1134
Tabelle 4-H-23 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	1135
Tabelle 4-H-24 (Anhang): Operationalisierung von „50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$)“	1136
Tabelle 4-H-25 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$)“ in RCT für indirekte Vergleiche	1136
Tabelle 4-H-26 (Anhang): Ergebnisse für „50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$)“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	1138
Tabelle 4-H-27 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	1139
Tabelle 4-H-28 (Anhang): Operationalisierung von „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle“	1140
Tabelle 4-H-29 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle“ in RCT für indirekte Vergleiche	1140
Tabelle 4-H-30 (Anhang): Ergebnisse für „Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	1142
Tabelle 4-H-31 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	1143
Tabelle 4-H-32 (Anhang): Operationalisierung von „50% Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle um $\geq 50\%$)“	1144
Tabelle 4-H-33 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „50% Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle um $\geq 50\%$)“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	1144
Tabelle 4-H-34 (Anhang): Ergebnisse für „Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	1146
Tabelle 4-H-35 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	1147
Tabelle 4-H-36 (Anhang): Operationalisierung von „Gesamtmortalität“	1148
Tabelle 4-H-37 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	1148

Tabelle 4-H-38 (Anhang): Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT für indirekte Vergleiche	1150
Tabelle 4-H-39 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	1151
Tabelle 4-H-40 (Anhang): Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ ..	1152
Tabelle 4-H-41 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ in RCT für indirekte Vergleiche	1152
Tabelle 4-H-42 (Anhang): Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ aus RCT für indirekte Vergleiche	1154
Tabelle 4-H-43 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	1155
Tabelle 4-H-44 (Anhang): Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“	1156
Tabelle 4-H-45 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“ in RCT für indirekte Vergleiche	1156
Tabelle 4-H-46 (Anhang): Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“ aus RCT für indirekte Vergleiche	1158
Tabelle 4-H-47 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	1159
Tabelle 4-H-48 (Anhang): Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“	1160
Tabelle 4-H-49 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche	1160
Tabelle 4-H-50 (Anhang): Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT für indirekte Vergleiche	1162
Tabelle 4-H-51 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	1163
Tabelle 4-H-52 (Anhang): Operationalisierung von „UE: Schwindel“	1164
Tabelle 4-H-53 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UE: Schwindel“ in RCT für indirekte Vergleiche	1164
Tabelle 4-H-54 (Anhang): Ergebnisse für „UE: Schwindel“ aus RCT für indirekte Vergleiche	1166
Tabelle 4-H-55 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	1167
Tabelle 4-H-56 (Anhang): Operationalisierung von „UE: Somnolenz“	1168
Tabelle 4-H-57 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UE: Somnolenz“ in RCT für indirekte Vergleiche	1168
Tabelle 4-H-58 (Anhang): Ergebnisse für „UE: Somnolenz“ aus RCT für indirekte Vergleiche	1170
Tabelle 4-H-59 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	1171

Tabelle 4-H-60 (Anhang): Operationalisierung von „UE: Ataxie“	1172
Tabelle 4-H-61 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UE: Ataxie“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	1172
Tabelle 4-H-62 (Anhang): Ergebnisse für „UE: Ataxie“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	1174
Tabelle 4-H-63 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	1175
Tabelle 4-H-64 (Anhang): Operationalisierung von „UE: Kopfschmerzen“.....	1176
Tabelle 4-H-65 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UE: Kopfschmerzen“ in RCT für indirekte Vergleiche	1176
Tabelle 4-H-66 (Anhang): Ergebnisse für „UE: Kopfschmerzen“ aus RCT für indirekte Vergleiche	1178
Tabelle 4-H-67 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	1179
Tabelle 4-H-68 (Anhang): Operationalisierung von „UE: Diplopie“	1180
Tabelle 4-H-69 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UE: Diplopie“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	1180
Tabelle 4-H-70 (Anhang): Ergebnisse für „UE: Diplopie“ aus RCT für indirekte Vergleiche	1182
Tabelle 4-H-71 (Anhang): Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	1184
Tabelle 4-H-72 (Anhang): Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	1184
Tabelle 4-H-73 (Anhang): Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	1185
Tabelle 4-H-74 (Anhang): Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	1186
Tabelle 4-H-75 (Anhang): Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	1189
Tabelle 4-H-76 (Anhang): Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.....	1190
Tabelle 4-H-77 (Anhang): Liste der eingeschlossenen Studien und zugehöriger Datenquellen.....	1192
Tabelle 4-H-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Privitera et al. 1996.....	1206
Tabelle 4-H-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Faught et al. 1996	1214

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (Bucher et al. 1997)	100
Abbildung 2: Gleichung 9 zu der Korrektur für Heterogenität nach Bucher et al. (Bucher et al. 1997).....	101
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel .	110
Abbildung 4: Post-hoc Subgruppe der Patienten mit einer Basistherapie, die Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthält, zur Analyse der Wirksamkeitsendpunkte	142
Abbildung 5: Post-hoc Subgruppe der Patienten mit einer Basistherapie, die Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthält, zur Analyse der Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte	143
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin.....	500
Abbildung 7: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)“	517
Abbildung 8: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs“	529
Abbildung 9: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen“	535
Abbildung 10: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“	539
Abbildung 11: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten“	545
Abbildung 12: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag“	550
Abbildung 13: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Schwindel“	556
Abbildung 14: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz“	561
Abbildung 15: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Ataxie“	567
Abbildung 16: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit“	573
Abbildung 17: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen“	578

Abbildung 18: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen“	584
Abbildung 19: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Diplopie“	589
Abbildung 20: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen“	595
Abbildung 21: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	1114
Abbildung 22: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Topiramamat	1116

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug)
AEDs	Antiepileptika (engl. antiepileptic drugs)
ALT	Alanine Transaminase
AMPA	engl. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANCOVA	Kovarianz-Analyse (engl. analysis of covariance)
ANOVA	Varianz-Analyse (engl. analysis of variance)
APaT	engl. All Patients as Treated
APT	engl. All Patients Treated
AST	Aspartate transaminase
AUC	engl. Area Under the Curve
AUS	Australien
AUT	Österreich
BEL	Belgien
BGR	Bulgarien
BMI	Body-Mass-Index
CGIc	engl. Clinical Global Impression of change
CHN	China
Cl _{Kr}	Kreatinin-Clearance
CONSORT	engl. Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	engl. Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CYP3A	Cytochrom-P3A
CYP450	Cytochrom-P450
CZE	Tschechische Republik
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology

	Assessment
DDD	engl. Defined Daily Dose
DEU	Deutschland
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
EEG	Elektroenzephalogramm
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	engl. European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EOT	engl. End of Treatment
EPAR	engl. European Public Assessment Report
ESP	Spanien
EST	Estland
EU	Europäische Union
FDA	engl. Food and Drug Administration
FEM	engl. Fixed Effects Model
FIN	Finnland
FRA	Frankreich
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBR	Großbritannien
GCP	engl. Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRC	Griechenland
HKG	Hong Kong
HR	engl. Hazard Ratio
HTA	engl. Health Technology Assessment
HUN	Ungarn
ICTRP	engl. International Clinical Trials Registry Platform
ILAE	engl. International League Against Epilepsy
IND	Indien

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	engl. Incidence Rate Ratio
ISE	engl. Integrated summary of efficacy
ISF	engl. Investigator Site File
ISS	engl. Integrated summary of safety
ISR	Israel
ITA	Italien
ITT	engl. Intention to Treat
ITT AS	engl. Intention to Treat Analysis Set
ITT FAS	engl. Intention to Treat Full Analysis Set
ITT RRAS	engl. Intention to Treat Analysis Sets for Responder Rate
IVRS	engl. Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
KOR	Süd-Korea
LOCF	engl. Last Observation Carried Forward
LTU	Lettland
LVA	Litauen
m	männlich
MAO	Monoaminoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MYS	Malaysia
n.a.	Nicht anwendbar
NCGC	engl. National Clinical Guideline Centre
NHS	engl. National Health Service
NLD	Niederlande
OC	engl. Observed Cases
OR	engl. Odds Ratio
PGIc	engl. Patients Global Impression of change
PHL	Philippinen
POL	Polen

PPP	engl. Per Protocol Population
PRT	Portugal
QOLIE-31	Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten (engl. Quality of Life in Epilepsy Questionnaire)
QOLIE-31-P	Patientengewichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten (engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire)
RCT	engl. Randomized Controlled Trial
RCTs	engl. Randomized Controlled Trials
REM	engl. Random Effects Model
ROU	Rumänien
RR	Relatives Risiko
RUS	Russland
SAP	Statistischer Analyseplan (engl. Statistical Analysis Plan)
SAS	engl. Safety Analysis Set
SCG	Serbien-Montenegro
SD	Standardabweichung (engl. Standard deviation)
SE	Standardfehler (engl. standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMR	Standardisierte Mortalitätsrate
SOC	engl. System Organ Class
SPC	engl. Summary of Product Characteristics
STE	engl. Surrogate Threshold Effect
STROBE	engl. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUDEP	Unerwartete Todesfälle im Rahmen der Epilepsie (engl. Sudden unexpected death in epilepsy)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

SUEs	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SWE	Schweden
THA	Thailand
TREND	engl. Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TS	engl. Treated Set
TSAP	engl. Trial Statistical Analysis Plan
TWN	Taiwan
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEs	Unerwünschte Ereignisse
UEBI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
UKR	Ukraine
ULN	engl. Upper Limit of Normal
w	weiblich
WHO	engl. World Health Organization
ZAF	Südafrika
ZNS	Zentralnervensystem

4. Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141 / 2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1. Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Wie ist die Evidenz zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten aus randomisierten kontrollierten Studien hinsichtlich des medizinischen Nutzens von Perampanel (Fycompa®) als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren bzw. hinsichtlich des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der im selben Anwendungsgebiet eingesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten?

Indikation und Zielpopulation:

Perampanel (Fycompa®) ist gemäß zugelassener Fachinformation (Eisai Europe Limited 2012) angezeigt als: „Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren“. Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen im Alter von 12 Jahren und darüber, bei denen eine Zusatztherapie angezeigt ist. Dies sind in aller Regel die Patienten, bei denen ohne befriedigenden Erfolg mit mindestens zwei in Monotherapie verabreichten Antiepileptika (AEDs) angemessen und adäquat versucht wurde, Anfallsfreiheit oder zumindest eine relevante Reduktion der Anfallshäufigkeit zu erreichen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Als die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Perampanel in dem angegebenen Anwendungsgebiet wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Lamotrigin bestimmt. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Der G-BA stellte in der Niederschrift zum Beratungsgespräch fest: „...ein Vergleich gegen Lamotrigin als Monotherapie sei aufgrund des geplanten Anwendungsgebiets für Perampanel als Zusatztherapie nicht zielführend“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a). Da aber nur für die Patientengruppe, bei denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, Topiramamat die zweckmäßige Vergleichstherapie wäre, ist ein Vergleich zu Topiramamat nicht zielführend und wird nicht durchgeführt. Informationen zu Topiramamat werden aufgrund dessen lediglich im Anhang 4-H: dargestellt und nicht weiterführend betrachtet.

Vergleichstherapie ist somit Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

Endpunkte:

Es werden folgende primäre patientenrelevante Wirksamkeitseindpunkte betrachtet:

- Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))
- Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)

Es wird folgender sekundärer patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt betrachtet:

- Mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)

Es werden folgende explorative patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte betrachtet:

- Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)
- Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)
- QOLIE-31-P (Lebensqualität)
- 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase))
- Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))
- Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))

Zur Beurteilung der Sicherheit/Verträglichkeit werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet: Gesamtmortalität; unerwünschte Ereignisse gesamt; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt; unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, Hautausschlag; Schwindel; Somnolenz; Ataxie; Übelkeit; Erbrechen; Kopfschmerzen; Diplopie; Verschwommensehen; Stürze; suizidale Gedanken und suizidales Verhalten sowie Aggression.

Datenquellen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT). Es konnten anhand der unten dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien für Perampanel drei randomisierte plazebokontrollierte klinische Doppelblindstudien identifiziert werden:

- E2007- G000-304
- E2007- G000-305
- E2007- G000-306

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie konnten anhand der unten dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien folgende RCTs identifiziert werden:

- P42-05 publiziert von Matsuo im Jahr 1993 (Matsuo et al. 1993)
- eine nicht identifizierbare Studie publiziert von Smith im Jahr 1993 (Smith et al. 1993)

Ein- / Ausschlusskriterien für Studien

Einschlusskriterien		Details
E1	Population	Epilepsiepatienten (≥ 12 Jahre), die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden
E2	Intervention	Perampanel als Zusatztherapie Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
E3	Komparator	Lamotrigin als Zusatztherapie Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte
E5	Studientypen	RCTs
E6	Studiendauer	≥ 12 Wochen Erhaltungs-Phase nach Titration
E7	Sprache	Deutsch, Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Tierexperimentelle Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
A3	Keine Volltextpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar (Anmerkung: Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Volltextpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.)	
A4	Gepoolte Analysen	

RCTs: engl. Randomized Controlled Trials

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Der Nachweis des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die eine Basistherapie von bis zu drei Antiepileptika (AEDs) in stabiler Dosierung erhalten (Gesamtpopulation der drei pivotalen Studien 304, 305 und 306), erfolgte in diesem Dossier anhand des Vergleichs von nachweislich wirksamen Dosierungen von Perampanel (4mg/Tag bis 12mg/Tag) vs. Plazebo.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren im Vergleich zu Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren soll über folgende zwei Ansätze erbracht werden:

1. Vergleich von Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer bestehenden Lamotrigintherapie mit mindestens einem weiteren Antiepileptikum (AED) erhalten, im Vergleich zu Patienten, die zu einer bestehenden Lamotrigintherapie und mindestens einem weiteren AED zusätzlich ein Plazebo erhalten, so wie es seitens des G-BA im Beratungsgespräch am 08.05.2012 erläutert wurde (Analyse auf Grundlage der pivotalen Zulassungsstudien). Durch diesen Vergleich kann der Zusatznutzen nachgewiesen werden, der sich durch die Zugabe von Perampanel zu einer Basistherapie, die Lamotrigin und mindestens ein weiteres AED enthält, ergibt.
2. Bewertung des Zusatznutzens mittels adjustiertem indirektem Vergleich: Patienten, die Perampanel zusätzlich zu Lamotrigin und einem oder zwei weiteren AEDs erhalten, im Vergleich zu Patienten, die Lamotrigin zusätzlich zu bis zu drei AEDs erhalten (beide Gruppen werden über Plazebo als gemeinsamen Komparator miteinander verglichen).

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde sowohl jede einzelne, nachweislich wirksame Tagesdosierung von Perampanel (4mg, 8mg und 12mg) als auch die gepoolten Tagesdosierungen von Perampanel (4mg, 8mg und 12mg) betrachtet. Die gepoolte Gruppe aller wirksamen Perampanel-Dosierungen (4mg/Tag bis 12mg/Tag) wird aus folgenden Gesichtspunkten als primärer Bezugspunkt für den Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin als Zusatztherapie verwendet. Therapeutische Gesichtspunkte sprechen für die gepoolte gemeinsame Betrachtung der drei wirksamen Dosierungen von Perampanel. Die Behandlung der Epilepsie erfolgt immer patientenindividuell, d.h. wird sorgfältig auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt. Der behandelnde Arzt muss die Dosis jedes AED für jeden Patienten individuell ermitteln, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren. Im Rahmen einer Zulassungsstudie kann diese individuelle Entscheidung durch die zufällige Zuteilung zu einem Behandlungsarm mit einer vorgegebenen Dosierung des zu untersuchenden Medikaments in aller Regel nicht berücksichtigt und in einer geeigneten Weise wiedergegeben werden. Dadurch erhalten Patienten der Zulassungsstudie unter Umständen andere Dosierungen als im Therapiealltag.

Da die Zuteilung einer Dosierung im Therapiealltag patientenindividuell erfolgt, ist eine gepoolte Darstellung aller wirksamen Dosierungen folgerichtig. Die gepoolte Gruppe aller wirksamen Dosierungen hat darüber hinaus die größte statistische Power in der post-hoc Subgruppenanalyse. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel lässt sich daher am sichersten in der gepoolten Analyse aller wirksamen Dosierungen darstellen. Die Betrachtung der gepoolten Perampanel-Dosierungen und die Betrachtung der einzelnen Perampanel-Gruppen der drei pivotalen Zulassungsstudien können dabei zeigen, ob sich ein gefundener Zusammenhang auch konsistent in den jeweiligen Dosierungen und den einzelnen Studien wiederfindet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Perampanel:

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie werden auf Grundlage der drei pivotalen Zulassungsstudien folgende Kriterien herangezogen:

- Die Ergebnisse der gepoolten Gruppe aller wirksamen Dosierungen von Perampanel in der post-hoc Subgruppenanalyse der Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten.
- Die Ergebnisse der gepoolten Tagesdosierungen (4mg, 8mg und 12mg Perampanel) in der post-hoc Subgruppenanalyse der Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten.
- Die Konsistenz der Ergebnisse der einzelnen Studien (304 / 305 / 306) bezüglich der post-hoc Subpopulation der Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AED als Basistherapie erhielten.
- Die Konsistenz zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung anhand der Gesamtpopulation.
- Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs über den gemeinsamen Komparator Plazebo.

A. Ergebnisse der Analysen der Studien 304, 305 und 306

Im Folgenden wird anhand der erfolgten Analysen der Studien 304, 305 und 306 auf jeden analysierten patientenrelevanten Endpunkt der zu berücksichtigenden Dimensionen Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Vermeidung von Nebenwirkungen eingegangen. Dabei werden mögliche statistische Unterschiede zwischen Perampanel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin in der Indikation Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren herausgearbeitet und zusammengefasst.

Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))

Perampanel zeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren hinsichtlich der Responder-Rate eine statistisch signifikante, klinisch relevante Anfallsreduktion. Damit ist ein erheblicher Zusatznutzen von Perampanel nachgewiesen.

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=1,48; 95%-KI: 1,09; 2,00; p=0,0131; 8mg/Tag: RR=1,83; 95%-KI: 1,45; 2,30; p<0,0001; 12mg/Tag: RR=1,82; 95%-KI: 1,41; 2,34; p<0,0001) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=1,76; 95%-KI: 1,42; 2,17; p<0,0001) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Responder-Rate erreichte bei einer Tagesdosis von 8mg Perampanel maximal 35,3%.
- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern. Unabhängig von der Tagesdosierung bewirkt die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie von bis zu drei AEDs eine signifikant höhere Responder-Rate bei Epilepsiepatienten mit Anfällen fokalen Ursprungs als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit bis zu drei AEDs.
- Bei der Betrachtung der gepoolten Studien 304, 305 und 306 der Lamotrigin-Subpopulation (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) zeigte sich, dass unter Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=2,11; 95%-KI: 1,18; 3,75; p=0,0175; 8mg/Tag: RR=2,27, 95%-KI: 1,38; 3,74; p=0,0007; 12mg/Tag: RR=2,03; 95%-KI: 1,13; 3,64; p=0,0274) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=2,18; 95%-KI: 1,36; 3,49; p=0,0004) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe. Die maximale Responder-Rate lag mit 33,6% bei 8mg/Tag Perampanel.
- Für den Zusatznutzen von Perampanel lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie aus Lamotrigin und bis zu zwei weiteren AEDs unabhängig von der Tagesdosierung eine signifikant höhere Responder-Rate bei Patienten mit Anfällen fokalen Ursprungs bewirkt als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit Lamotrigin und einem oder zwei anderen AEDs.

Daraus lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.

Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)

Perampanel zeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren hinsichtlich der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage eine statistisch signifikante, klinisch relevante Anfallsreduktion. Damit ist ein erheblicher Zusatznutzen von Perampanel nachgewiesen.

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) im Vergleich zu Placebo Anfälle fokalen Ursprungs pro 28 Tage statistisch signifikant reduziert. Die mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Placebo war bei der 8mg/Tag Dosierung im Vergleich zu den beiden anderen Dosierungen von Perampanel am höchsten und betrug -17,92% (95%-KI: -24,10; -11,84; $p < 0,0001$). Für die gepoolten Dosierungen ergab sich eine mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Placebo von -16,13% (95%-KI: -21,42; -10,91; $p < 0,0001$).
- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern. Unabhängig von der Tagesdosierung bewirkt die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie von bis zu drei AEDs eine signifikant höhere mediane Reduktion der Anfälle fokalen Ursprungs bei Epilepsiepatienten als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit bis zu drei AEDs.
- Die Betrachtung der der Lamotrigin-Subgruppe (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) im Vergleich zu Placebo Anfälle fokalen Ursprungs pro 28 Tage statistisch signifikant reduziert. Die mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Placebo war bei der 8mg/Tag Dosierung im Vergleich zu den beiden anderen Dosierungen von Perampanel am höchsten und betrug -18,55% (95%-KI: -28,29; -8,82; $p = 0,0001$). Für die gepoolten

Dosierungen ergab sich eine mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Placebo von -16,30% (95%-KI: -25,30; -7,49; $p=0,0005$).

- Für den Zusatznutzen von Perampanel lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie aus Lamotrigin und bis zu zwei weiteren AEDs unabhängig von der Tagesdosierung eine signifikant höhere mediane Reduktion der Anfälle fokalen Ursprungs bewirkt als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit Lamotrigin und einem oder zwei anderen AEDs.

Daraus lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.

Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)

Perampanel zeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren hinsichtlich der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage eine statistisch signifikante, klinisch relevante Anfallsreduktion. Damit ist ein erheblicher Zusatznutzen von Perampanel nachgewiesen.

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) im Vergleich zu Placebo die Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage statistisch signifikant reduziert. Die mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Placebo war bei der 8mg/Tag Dosierung im Vergleich zu den beiden anderen Dosierungen von Perampanel am höchsten und betrug -20,87% (95%-KI: -27,68; -14,02; $p<0,0001$). Für die gepoolten Dosierungen ergab sich eine mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Placebo von -18,71% (95%-KI: -24,56; -12,74; $p<0,0001$).
- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern. Unabhängig von der Tagesdosierung bewirkt die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie von bis zu drei AEDs eine signifikant höhere mediane Reduktion von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen bei Epilepsiepatienten als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit bis zu drei AEDs.

- Die Betrachtung der Lamotrigin-Subgruppe (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) im Vergleich zu Placebo von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage statistisch signifikant reduziert. Die mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Placebo war bei der 8mg/Tag Perampanel Dosierung im Vergleich zu den beiden anderen Dosierungen von Perampanel am höchsten und betrug -24,24% (95%-KI: -35,16; -13,72; $p < 0,0001$). Für die gepoolten Dosierungen ergab sich eine mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Placebo von -22,00% (95%-KI: -31,83; -11,86; $p < 0,0001$).
- Zusätzlich ist anzumerken, dass die Reduktion sowohl gegenüber Studienbeginn als auch die Differenz gegenüber Placebo in allen Dosierungen stärker ausfällt als bei der Betrachtung der Gesamthäufigkeit der Anfälle fokalen Ursprungs.
- Für den Zusatznutzen von Perampanel lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie von bis zu drei AEDs unabhängig von der Tagesdosierung eine signifikant höhere mediane Reduktion von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen bewirkt als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit Lamotrigin und einem oder zwei anderen AEDs.

Daraus lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.

Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)

Perampanel zeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren hinsichtlich der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage eine statistisch signifikante, klinisch relevante Anfallsreduktion. Damit ist ein erheblicher Zusatznutzen von Perampanel nachgewiesen.

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) im Vergleich zu Placebo sekundär generalisierte Anfälle pro 28 Tage statistisch signifikant reduziert. Die mediane Differenz der Reduktion der

prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Plazebo war bei der 8mg/Tag Dosierung im Vergleich zu den beiden anderen Dosierungen von Perampanel am höchsten und betrug -34,35% (95%-KI: -48,45; -21,96; $p < 0,0001$). Für die gepoolten Dosierungen ergab sich eine mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Plazebo von -30,83% (95%-KI: -41,59; -19,98; $p < 0,0001$).

- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern. Unabhängig von der Tagesdosierung bewirkt die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie von bis zu drei AEDs eine signifikant höhere mediane Reduktion von sekundär generalisierten Anfällen bei Epilepsiepatienten als die in der Plazebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit bis zu drei AEDs .
- Die Betrachtung der Lamotrigin-Subgruppe (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag und 12mg/Tag) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) im Vergleich zu Plazebo sekundär generalisierte Anfälle pro 28 Tage statistisch signifikant reduziert. Die 8mg Tagesdosierung verfehlte knapp das geforderte statistische Signifikanzniveau ($p = 0,0606$). Die mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Plazebo war bei der 12mg/Tag Dosierung im Vergleich zu den beiden anderen Dosierungen von Perampanel am höchsten und betrug -35,19% (95%-KI: -75,15; -6,17; $p = 0,0036$). Für die gepoolten Dosierungen ergab sich eine mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Plazebo von -30,63% (95%-KI: -52,65; -8,96; $p = 0,0017$).
- Zusätzlich ist anzumerken, dass die Reduktion sowohl gegenüber Studienbeginn als auch die Differenz gegenüber Plazebo in allen Dosierungen stärker ausfällt als bei der Betrachtung der Gesamthäufigkeit der Anfälle fokalen Ursprungs.
- Für den Zusatznutzen von Perampanel lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie von bis zu drei AEDs eine signifikant höhere mediane Reduktion von sekundär generalisierten Anfällen bewirkt als die in der Plazebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit Lamotrigin und einem oder zwei anderen AEDs.

Daraus lässt sich trotz der knappen Verfehlung des geforderten statistischen Signifikanzniveaus von 0,05 der 8mg Perampanel Tagesdosis ein erheblicher Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.

Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)

Perampanel hat als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Erreichen von Anfallsfreiheit.

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=4,34; 95%-KI: 1,29; 14,63; p=0,0160; 8mg/Tag: RR=3,47; 95%-KI: 1,14; 10,55; p=0,0253; 12mg/Tag: RR=4,06; 95%-KI: 1,24; 13,32; p=0,0243) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=3,82; 95%-KI: 1,35; 10,82; p=0,0047) im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant häufiger Anfallsfreiheit erreicht wird.
- Patienten, die Perampanel als Zusatztherapie erhielten, erreichten häufiger Anfallsfreiheit als Patienten in der Placebo-Gruppe (Betrachtung der gepoolten Studien). Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.
- Die statistische Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab, dass in der Placebo-Gruppe, d.h. Patienten, die zur Basistherapie aus Lamotrigin und einem oder zwei weiteren AEDs zusätzlich Placebo erhielten, kein Patient Anfallsfreiheit erreichte. Nur unter Perampanel konnten - bei Betrachtung der gepoolten Perampanel Dosierungen - insgesamt fünf Patienten (2,3%) Anfallsfreiheit erreichen: Drei Patienten erreichten dies mit einer Tagesdosis von 4mg und zwei mit einer Tagesdosis von 8mg. Die Seltenheit der Anfallsfreiheit und die kleine Stichprobengröße der post-hoc Analyse der Lamotrigin-Subpopulation gestatten es nicht, statistisch gerechtfertigte Berechnungen durchzuführen.

Da das Erreichen von Anfallsfreiheit generell sehr selten bei therapierefraktären Patienten ist, aber eine dramatische Verbesserung des Gesundheitszustands darstellt, und der Lamotrigin-Subgruppe die Problematik der geringen statistischen Power aufgrund der post-hoc definierten Subpopulation inhärent ist, kann aufgrund der deskriptiv beschriebenen Unterschiede zwischen Perampanel-Gruppen und Placebo-Gruppe ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren konstatiert werden.

QOLIE-31-P

Perampanel zeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren hinsichtlich der Lebensqualität (gemessen mittels des QOLIE-31-P) eine statistisch signifikante, klinisch relevante Verbesserung einiger Kategorien bei Patienten, die respondierten.

- Die Ergebnisse bestätigen, dass über eine Anfallsreduktion von $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ eine Steigerung der Lebensqualität durch Perampanel im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden kann.
- Die Ergebnisse zur Gesamtpopulation als auch zur Lamotrigin-Subpopulation (d.h. Patienten, die Perampanel oder Placebo zusätzlich zu der Baselinetherapie bestehend aus Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs erhielten) zeigen, dass Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung unter Perampanel die zu $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ respondierten in allen oder zumindestens einigen Kategorien des QOLIE-31-P eine signifikant höhere Verbesserung der Lebensqualität (gemessen anhand des QOLIE-31-P) erzielten als Patienten der Placebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Gesamtpopulation erzielten Patienten, die respondierten und einen Baseline QOLIE Gesamtscore < 50 unter Perampanel im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppe insbesondere in den Kategorien „Sorgen wegen der Anfälle“, „Energie/ Müdigkeit“ und „Auswirkungen des Medikaments“ die höchsten Steigerungen der jeweiligen Scores ($p < 0,05$). Bei der Betrachtung der Lamotrigin Subgruppe zeigte sich für Patienten mit einer Anfallsreduktion von $\geq 50\%$ in den Kategorien „Sorge wegen der Anfälle“ und „Auswirkungen des Medikamentes“ die stärksten Effekte im Vergleich zu Placebo ($p < 0,05$). Für Patienten mit einer Anfallsreduktion von $\geq 75\%$ zeigte sich die Steigerung vor allem in der Kategorie „Auswirkungen des Medikamentes“ ($p < 0,05$).

75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase))

Perampanel zeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren hinsichtlich der 75% Responder-Rate eine statistisch signifikante, klinisch relevante Anfallsreduktion. Damit ist ein erheblicher Zusatznutzen von Perampanel nachgewiesen.

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=1,99; 95%-KI: 1,16; 3,43; $p=0,0117$;

8mg/Tag: RR=2,84; 95%-KI: 1,87; 4,32; p<0,0001; 12mg/Tag: RR=2,77; 95%-KI: 1,75; 4,36; p<0,0001) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=2,65; 95%-KI: 1,78; 3,94; p<0,0001) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ aufwiesen als Patienten in der Plazebo-Gruppe.

- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.
- Die Betrachtung der Lamotrigin-Subgruppe (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass unter Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=6,28; 95%-KI: 1,80; 21,98; p=0,0016; 8mg/Tag: RR=5,60; 95%-KI: 1,71; 18,36; p=0,0008; 12mg/Tag: RR=5,75; 95%-KI: 1,62; 20,45; p=0,0036) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=5,79; 95%-KI: 1,83; 18,37; p=0,0002) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ aufwiesen als Patienten in der Plazebo-Gruppe.
- Für den Zusatznutzen von Perampanel lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie aus Lamotrigin und bis zu zwei weiteren AEDs unabhängig von der Tagesdosierung eine signifikant höhere 75% Responder-Rate bei Patienten mit Anfällen fokalen Ursprungs bewirkt als die in der Plazebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit Lamotrigin und einem oder zwei anderen AEDs.

Daraus lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.

Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))

Perampanel zeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren hinsichtlich der Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen eine statistisch signifikante, klinisch relevante Anfallsreduktion. Damit ist ein erheblicher Zusatznutzen von Perampanel nachgewiesen.

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=1,56; 95%-KI: 1,19; 2,05; p=0,0017; 8mg/Tag: RR=1,70; 95%-KI: 1,37; 2,11; p<0,0001; 12mg/Tag: RR=1,65; 95%-KI: 1,29; 2,09; p<0,0001) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=1,66; 95%-KI: 1,36; 2,02; p<0,0001) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe.
- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.
- Die Betrachtung der Lamotrigin-Subgruppe (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass unter Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=2,44; 95%-KI: 1,44; 4,15; p=0,0017; 8mg/Tag: RR=2,42; 95%-KI: 1,51; 3,88; p<0,0001; 12mg/Tag: RR=1,92; 95%-KI: 1,08; 3,42; p=0,0408) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) von Perampanel (RR=2,31; 95%-KI: 1,47; 3,63; p<0,0001) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe.
- Für den Zusatznutzen von Perampanel lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie aus Lamotrigin und bis zu zwei weiteren AEDs unabhängig von der Tagesdosierung eine signifikant höhere Responder-Rate bei Patienten mit komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen bewirkt als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit Lamotrigin und einem oder zwei anderen AEDs.

Daraus lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.

Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))

Perampanel zeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren hinsichtlich der Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen eine statistisch signifikante, klinisch relevante Anfallsreduktion. Damit ist ein erheblicher Zusatznutzen von Perampanel nachgewiesen.

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel mit Ausnahme der 4mg/Tag Dosierung sowohl in den einzelnen Dosierungen (8mg/Tag und 12mg/Tag) (8mg/Tag: RR=1,64; 95%-KI: 1,30; 2,06; $p < 0,0001$; 12mg/Tag: RR=1,45; 95%-KI: 1,11; 1,90; $p = 0,0083$) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=1,51; 95%-KI: 1,22; 1,88; $p < 0,0001$) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe. Die 4mg/Tag Perampanel-Gruppe verfehlt dabei das statistische Signifikanzniveau nur sehr knapp.
- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.
- Die Betrachtung der Lamotrigin-Subgruppe (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass unter Perampanel mit Ausnahme der 8mg/Tag Dosierung sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=1,88; 95%-KI: 1,11; 3,18; $p = 0,0381$; 8mg/Tag: RR=1,65, 95%-KI: 1,01; 2,72; $p = 0,0567$; 12mg/Tag: RR=2,05; 95%-KI: 1,22; 3,42; $p = 0,0096$) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) von Perampanel (RR=1,80; 95%-KI: 1,14; 2,85; $p = 0,0053$) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe. Die 8mg/Tag Perampanel-Gruppe verfehlt dabei das statistische Signifikanzniveau nur äußerst knapp.
- Für den Zusatznutzen von Perampanel lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie aus Lamotrigin und bis zu zwei weiteren AEDs unabhängig von der Tagesdosierung eine signifikant höhere Responder-Rate bei Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen bewirkt als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit Lamotrigin und einem oder zwei anderen AEDs.

Daraus lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs.

Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.

Zusammenfassung der Ergebnisse für Gesamtmortalität:

- Nach Randomisierung der Patienten zu den entsprechenden Studienarmen sind in den drei pivotalen plazebokontrollierten klinischen Doppelblindstudien zu Perampanel weder während der Behandlung noch 30 Tage nach der letzten Einnahme Todesfälle aufgetreten. Zwischen den Ergebnissen der gepoolten Daten der Gesamtpopulation und der Lamotrigin-Subpopulation existieren keine Unterschiede.
- Das Risiko für einen plötzlich auftretenden, unerwarteten Tod bei Epilepsie (SUDEP) erscheint bei Patienten mit unzureichend kontrollierten generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erhöht. Aus den Ergebnisse einer kombinierten Betrachtung von drei Fall-Kontroll-Studien schlossen Hesdorffer et al., dass eine erfolgreiche Kontrolle generalisierter tonisch-klonischer Anfälle auch durch Intensivierung der antiepileptischen Therapie herbeigeführt werden müsse, um die Inzidenz von SUDEP als fatalem Outcome bei Epilepsie zu reduzieren (Hesdorffer et al. 2012). Da in den für diese Betrachtungen zu Nutzen und Zusatznutzen von Perampanel eingeschlossenen Studien keine Todesfälle auftraten, ist eine Bewertung entlang dieses Parameters vs. Plazebo nicht sinnvoll. Dennoch weisen neuere Auswertungen der Daten aus randomisierten, Plazebo-kontrollierten AED-Studien im Add-on Design bei therapierefraktären Patienten darauf hin, dass die Behandlung mit Verum in adäquater Dosierung gegenüber Plazebo mit einer deutlich geringeren Inzidenz für SUDEP einhergeht (Ryvlin 2011). Da auch Perampanel einen Wirksamkeitsvorteil gegenüber Plazebo in der Reduktion der Gesamtanfallsfrequenz besitzt und insbesondere auch wirksam in der Reduktion von sekundär generalisierten Anfällen ist, liegt der Schluss nahe, dass auch die Inzidenz von SUDEP durch den Einsatz von Perampanel reduziert werden könnte.

Zusammenfassung der Ergebnisse für UEs gesamt:

- Bei der Betrachtung des Nutzens anhand der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UEs bei Patienten unter einer Tagesdosis von 4mg/Tag Perampanel in Zusatztherapie gegenüber Patienten, die zusätzlich zur Basistherapie Plazebo erhielten (RR=0,97; 95%-KI: 0,85; 1,10). Für die Patienten unter den 8mg/Tag und 12mg/Tag Dosierungen sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UEs bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten in der Plazebo-Gruppe (8mg/Tag: RR=1,22; 95%-KI: 1,13; 1,32; 12mg/Tag: RR=1,34; 95%-KI: 1,24; 1,45). Allerdings lassen sich diese Ergebnisse hauptsächlich auf die UE Schwindel und Somnolenz zurückführen, die

gemäß „4.8 Nebenwirkungen“ der Fachinformation sehr häufige UEs von Perampanel sind. Analysen zeigen, dass sowohl das UE Somnolenz als auch das UE Schwindel zum Großteil in leichter oder mäßiger Ausprägung vorlagen (siehe Tabelle 20.5-4 in ISS (Eisai 2011b)). Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass mit Perampanel der Basistherapie von ein bis drei AEDs ein weiterer Wirkstoff hinzugefügt wurde und sich somit das Risiko für das Auftreten weiterer UEs oder für die Verstärkung der Ausprägung bereits vorher bestehender UEs, v.a. bei der Gabe von hohen Dosierungen erhöht. Außerdem macht dies deutlich, dass eine Zusatztherapie unter Perampanel wie auch unter anderen AEDs immer unter Beachtung der Verträglichkeit sowie mit dem Ziel der Anfallsreduktion (dose to response) patientenindividuell ermittelt wird, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.

- Bei der Betrachtung des Zusatznutzens anhand der Lamotrigin-Subpopulation (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 sprechen die Ergebnisse ebenfalls für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit bezüglich des Auftreten von UEs zwischen Patienten die 4mg/Tag Perampanel zusätzlich zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten und Patienten die Plazebo zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Sowohl für die 8mg/Tag als auch für die 12mg/Tag Perampanel-Gruppe sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit (8mg/Tag: RR=1,18; 95%-KI: 1,03; 1,36; 12mg/Tag: RR=1,26; 95%-KI: 1,08; 1,46). Für die gepoolten Perampaneldosierungen lassen die Ergebnisse demgegenüber eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit bezüglich des Auftreten von UEs zwischen Patienten, die 4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag Perampanel zusätzlich zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten und Patienten, die Plazebo zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten, vermuten (RR=1,11; 95%-KI: 0,97; 1,27).
- Es muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass keine statistischen Tests für die Sicherheitsendpunkte durchgeführt wurden. Das liegt einerseits daran, dass die Sicherheitsendpunkte in den zugrunde liegenden pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Andererseits ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie im Gesamten, die Problematik des multiplen Testens (family wise error rate) zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck müsste eine Korrektur vorgenommen werden, die das Signifikanzniveau entsprechend absenkt. Ein solches Absenken des Alphaniveaus zieht immer eine Erhöhung des Typ-II Fehlers nach sich, welcher insbesondere bei UEs vermieden werden sollte. Daher werden für die Sicherheitsendpunkte keine p-Werte berichtet und bei den RRs und 95%-KIs werden die konservativen, nicht entsprechend korrigierten RRs und 95%-KIs präsentiert. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftreten von UEs sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit in der Lamotrigin-Subpopulation zwischen

Patienten in den Perampanel-Gruppen im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe.

Zusammenfassung der Ergebnisse für SUEs gesamt:

- Bei der Betrachtung des Nutzens anhand der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SUEs bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppe. Für die 4mg/Tag Perampanel Dosierung ergab sich sogar ein relativer Risikoschätzer von <1 (RR=0,70; 95%-KI: 0,29; 1,70), was dadurch begründet werden kann, dass nur 3,5% der Patienten unter Perampanel, aber 5,0% der Patienten in der Placebo-Gruppe ein SUE berichteten.
- Bei der Betrachtung des Zusatznutzens anhand der Lamotrigin-Subpopulation (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Gesamtpopulation: Bei allen Dosierungen von Perampanel (sowohl Einzeldosierungen als auch gepoolt) sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SUEs bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Placebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten.

Zusammenfassung der Ergebnisse für UEs, die zu einem Studienabbruch führten:

- Bei der Betrachtung des Nutzens anhand der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE-bedingten Studienabbrüchen bei Patienten unter 12mg/Tag Perampanel (RR=4,04; 95%-KI: 2,48; 6,58) im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe. Bei der 4mg/Tag Perampanel und 8mg/Tag Perampanel Dosierung sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE-bedingten Studienabbrüchen bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe. In der 4mg/Tag war das RR sogar <1 , d.h. es wurden weniger Abbrüche als in der Placebo-Gruppe beobachtet.
- Die Betrachtung des Zusatznutzens anhand der Lamotrigin-Subpopulation (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab ein ähnliches Bild wie bei der Gesamtpopulation: Die Ergebnisse sprechen für eine unterschiedliche

Wahrscheinlichkeit für das Auftreten UE-bedingter Studienabbrüche bei Patienten unter der 12mg/Tag Dosierung Perampanel (RR=8,17; 95%-KI: 2,42; 27,57) als bei Patienten in der Plazebo-Gruppe. Bei der 4mg/Tag Perampanel und 8mg/Tag Perampanel Dosierung sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten UE-bedingter Studienabbrüche bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten in der Plazebo-Gruppe. In der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe war das RR sogar <1, d.h. es wurden weniger Abbrüche als in der Plazebo-Gruppe beobachtet. Zusätzlich muss an der Stelle sowohl für die Betrachtung des Nutzens als auch für die Betrachtung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren angemerkt werden, dass der hohe Anteil an Studienabbrüchern unter der 12mg/Tag Dosierung von Perampanel nicht unerwartet ist. Die 12mg/Tag Dosierung stellt gemäß der gültigen Fachinformation das obere Ende der nachweislich wirksamen Perampanel Dosierungen dar. Die Behandlung der Epilepsie ist stark patientenindividuell und muss sorgfältig auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt werden. Der behandelnde Arzt muss die Dosis für jeden Patienten individuell ermitteln, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren. Im Rahmen einer Zulassungsstudie kann diese individuelle Entscheidung durch die zufällige Zuteilung zu einem Behandlungsarm mit einer vorgegebenen Dosierung des zu untersuchenden Medikaments in aller Regel nicht berücksichtigt und in einer geeigneten Weise wiedergegeben werden. Dadurch werden Patienten möglicherweise andere Dosierungen zugeteilt als dies im klinischen Alltag der Fall wäre. Außerdem erfolgt die Dosis titration im klinischen Alltag patientenindividuell und wird nicht in einem strengen einwöchigen Verfahren durchgeführt. Auch bei anderen Wirkstoffen konnte gezeigt werden, dass durch die patientenindividuelle Dosis titration im klinischen Alltag eine im Vergleich zu den jeweiligen klinischen Studien deutlich geringere Rate an UE-bedingten Studienabbrüchen auftrat (Perucca et al. 2000).

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Hautausschlag

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Hautausschlag (Rash) unter Perampanel bei bis zu 2,8% (n=12; 8mg/Tag Perampanel) und in der Plazebo-Gruppe bei 1,6% (n=7) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Hautausschlag (Rash) bei 2,4% (n=21) der Teilnehmer auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 1,55 [95%-KI: 0,66; 3,61].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Hautausschlag bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Plazebo-Gruppe.

- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Hautausschlag (Rash) wurde bei bis zu 4,9% (n=3; 12mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer angezeigt. In der Placebo-Gruppe sowie unter 4mg/Tag Perampanel-Gruppe wurde kein Ereignis berichtet. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Hautausschlag bei 1,5% (n=4) der Patienten auf.
- Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist für den Endpunkt UE Hautausschlag anhand der RRs und 95%-KIs nicht zielführend, da in der gepoolten Placebo-Gruppe der post-hoc Subgruppenanalyse kein Patient mit UE Hautausschlag dokumentiert wurde. Das UE Hautausschlag trat nur in der Perampanel-Gruppe bei vereinzelt Patienten auf (n=4). Die Betrachtung der absoluten Häufigkeiten zeigt, dass bei 0 bis 3 Patienten in den gepoolten Tagesdosierungen ein UE Hautausschlag dokumentiert wurde. Dies bestätigt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Schwindel

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Schwindel unter Perampanel bei bis zu 42,7% (n=109) in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe und in der Placebo-Gruppe bei 9,0% (n=40) auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Schwindel bei 31,9% (n=274) der Teilnehmer auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 3,53 [95%-KI: 2,58; 4,82].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Schwindel bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Schwindel trat auch in den Perampanel-Gruppen bei bis zu 42,6% (n=26, 12mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer auf und in der Placebo-Gruppe bei 8,7% (n=10) der Teilnehmer. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Schwindel bei 29,3% (n=76) der Teilnehmer auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 3,37 [95%-KI: 1,81; 6,28].
- Bei Betrachtung der Schweregrade des UE Schwindel zeigte sich außerdem, dass das UE Schwindel bei 91% der Fälle leicht (59%) oder moderat (32%) ausgeprägt war. Ein weiterer Indikator, dass das UE Schwindel nicht als stark belastend von den Patienten unter Perampanel empfunden wurde, ist die Tatsache, dass von den insgesamt 76 Patienten der Studien 304, 305 und 306 mit UE Schwindel unter

Perampanel nur 6 Teilnehmer (2,3%, Perampanel alle Dosierungen) die Studie aufgrund dieses UEs abgebrochen haben.

- Zur Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Schwindel bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Placebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Diese Ereignisse wurden zu einem großen Teil als leicht bis moderat eingestuft. Dies bestätigt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Somnolenz

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Somnolenz unter Perampanel bei bis zu 17,6% (n=45; 12mg/Tag Perampanel) und in der Placebo-Gruppe bei 7,2 (n=32) auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Somnolenz bei 14,9% (n=128) der Teilnehmer auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 2,06 [95%-KI: 1,42; 2,98].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Somnolenz bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Somnolenz trat in der Perampanel-Gruppen bei bis zu 21,3% (n=13) der Teilnehmer auf und in der Placebo-Gruppe bei 5,2% (n=6) der Teilnehmer. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Somnolenz bei 15,1% (n=39) der Teilnehmer auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 2,89 [95%-KI: 1,26; 6,63].
- Hinsichtlich der Schweregrade des UE Somnolenz zeigte sich, dass Somnolenz bei den insgesamt 39 Fällen in der Lamotrigin-Subgruppe leicht (69%) oder moderat (28%) ausgeprägt war. Ein weiterer Indikator, dass das UE Somnolenz nicht als stark belastend von den Patienten unter Perampanel erfahren wurde, ist die Tatsache, dass von den insgesamt 39 Patienten der Studien 304, 305 und 306 mit UE Somnolenz unter Perampanel nur 2 Teilnehmer die Studie abbrachen.

- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Somnolenz bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Plazebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Diese Ereignisse wurden zu einem großen Teil nicht als schwer eingestuft. Dies bestätigt erneut die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Ataxie

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Ataxie unter Perampanel bei bis zu 8,2% (n=21; 12mg/Tag Perampanel) der Patienten auftrat. In der Plazebo-Gruppe gab es kein UE Ataxie. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Ataxie bei 4,2% (n=36) der Patienten auf.
- Das UE Ataxie trat in den drei pivotalen Zulassungsstudien nur unter Perampanel bei 1 bis 21 Patienten in den gepoolten Tagesdosierungen auf. Die Bewertung des Nutzens anhand von RRs und 95%-KIs ist nicht zielführend, da in den gepoolten Plazebo-Gruppen kein Patient mit UE Ataxie dokumentiert wurde.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Ataxie trat in der Perampanel-Gruppen bei bis zu 8,2% (n=5; 12mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer auf. In der Plazebo-Gruppe gab es kein UE Ataxie. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Ataxie bei 4,6% (n=12) der Patienten auf.
- Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist für den Endpunkt UE Ataxie anhand von RRs und 95%-KIs nicht zielführend, da in der gepoolten Plazebo-Gruppe der post-hoc Subgruppenanalyse kein Patient mit UE Ataxie dokumentiert wurde. Das UE Ataxie trat nur in der Perampanel-Gruppe bei wenigen Patienten (n=12) auf. Die Betrachtung der absoluten Häufigkeiten zeigt, dass bei 0 bis 7 Patienten in den gepoolten Tagesdosierungen ein UE Ataxie dokumentiert wurde. Dies bestätigt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Übelkeit

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Übelkeit unter Perampanel bei bis zu 7,8% (n=20; 12mg/Tag Perampanel) und in der Placebo-Gruppe bei 4,5% (n=20) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Übelkeit bei 5,8% (n=50) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 1,29 [95%-KI: 0,78; 2,14].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Übelkeit bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Patienten aus der Placebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Übelkeit trat in der Perampanel-Gruppen bei bis zu 8,0% (n=11; 8mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer auf und in der Placebo-Gruppe bei 6,1% (n=7) der Teilnehmer. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Übelkeit bei 5,8% (n=15) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 0,95 [95%-KI: 0,40; 2,27].
- Zur Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Übelkeit bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Placebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Bei den gepoolten Perampanel Dosierungen der Lamotrigin-Subgruppe ergab sich sogar ein relativer Risikoschätzer von <1. Insgesamt bestätigt sich auch für diesen Endpunkt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Erbrechen

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Erbrechen unter Perampanel bei bis zu 4,3% (n=11; 12mg/Tag Perampanel) und unter Placebo bei 3,4% (n=15) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Erbrechen bei 3,3% (n=28) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 0,96 [95%-KI: 0,52; 1,78].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen

die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Erbrechen bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.

- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Erbrechen trat in der Perampanel-Gruppen bei bis zu 5,8% (n=11; 8mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer auf. Bei der Placebo-Gruppe waren es 3,5% (n=4) der Patienten. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Erbrechen bei 4,6% (n=12) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 1,33 [95%-KI: 0,44; 4,04].
- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Erbrechen bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Placebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Bei der gepoolten Perampanel Dosierungen der Gesamtpopulation ergab sich sogar ein relativer Risikoschätzer von <1. Insgesamt bestätigt sich auch für diesen Endpunkt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Kopfschmerzen

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Kopfschmerzen unter Perampanel bei bis zu 13,3% (n=34; 12mg/ Tag Perampanel) und in der Placebo-Gruppe bei 11,3% (n=50) der Patienten auftraten. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Kopfschmerzen bei 11,9% (n=102) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 1,05 [95%-KI: 0,76; 1,44].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Kopfschmerzen bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Kopfschmerzen trat in der Perampanel-Gruppen bei bis zu 13,1% (n=8; 12mg/ Tag Perampanel) der Teilnehmer auf. In der Placebo-Gruppe waren es 10,4% (n=12) der Patienten. Für die gepoolten

Dosierungen von Perampanel trat das UE Kopfschmerzen bei 12,7% (n=33) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 1,22 [95%-KI: 0,65; 2,28].

- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Kopfschmerzen bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Plazebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Insgesamt bestätigt sich auch für diesen Endpunkt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Diplopie

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Diplopie unter Perampanel bei bis zu 3,1% (n=8; 12mg/Tag Perampanel) und in der Plazebo-Gruppe bei 0,9% (n=4) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Diplopie bei 1,9% (n=16) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 2,06 [95%-KI: 0,69; 6,33].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Diplopie bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Plazebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Diplopie trat in der Perampanel-Gruppen wurde bei bis zu 4,9% (n=3; 12mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer auf. Bei der Plazebo-Gruppe waren es 0,9% (n=1) der Patienten. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Diplopie bei 1,5% (n=4) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 1,78 [95%-KI: 0,20; 15,72].
- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Diplopie bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Plazebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden

Basistherapie erhielten. Insgesamt bestätigt sich auch für diesen Endpunkt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Verschwommensehen

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Verschwommensehen unter Perampanel bei bis zu 4,3% (n=11; 12mg/Tag Perampanel) und in der Placebo-Gruppe bei 1,4% (n=6) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Verschwommensehen bei 2,9% (n=25) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 2,15 [95%-KI: 0,89; 5,19].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Verschwommensehen bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Placebo-Gruppe.
- Das UE Verschwommensehen trat in der Lamotrigin-Subpopulation in den Perampanel-Gruppen bei bis zu 5,1% (n=7; 8mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer auf. Bei der Placebo-Gruppe dagegen wurde kein UE Verschwommensehen dokumentiert. Allerdings gab es für die 12mg/Tag Perampanel Dosierung für das UE Verschwommensehen nur einen dokumentierten Fall. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Verschwommensehen bei 3,9% (n=10) der Patienten auf.
- Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist für den Endpunkt UE Verschwommensehen anhand der RRs und 95%-KIs nicht zielführend, da in der gepoolten Placebo-Gruppe der post-hoc Subgruppenanalyse kein Patient mit UE Verschwommensehen dokumentiert wurde. Das UE Verschwommensehen trat nur in der Perampanel-Gruppe bei wenigen Patienten auf (n=10). Die Betrachtung der absoluten Häufigkeiten zeigt, dass bei 1 bis 7 Patienten in den gepoolten Tagesdosierungen ein UE Verschwommensehen dokumentiert wurde. Dies bestätigt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Stürze

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Stürze unter Perampanel bei bis zu 10,2% (n=26; 12mg/Tag Perampanel) und unter Plazebo bei 3,4% (n=15) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Stürze bei 5,9% (n=51) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 1,75 [95%-KI: 1,00; 3,08].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine gerade noch nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Stürze bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten aus der Plazebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein anderes Bild als bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Stürze trat in der Perampanel-Gruppen bei bis zu 6,6% (n=9 bei 8mg/Tag Perampanel bzw. n=4 bei 12mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer auf. Bei der Plazebo-Gruppe waren es mit 5,2% (n=6) nur geringfügig weniger Patienten. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Stürze bei 5,4% (n=14) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 1,04 [95%-KI: 0,41; 2,63].
- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Stürze bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Plazebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Insgesamt bestätigt sich auch für diesen Endpunkt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

- Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten und der Warnhinweis für alle AEDs wird in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation von Perampanel dargestellt. Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten vereinzelt auftrat, d.h. unter Perampanel war es ein Patient (8mg/Tag Perampanel) und unter Plazebo waren es zwei Patienten. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Suizidale Gedanken und

suizidales Verhalten bei einem Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 0,26 [95%-KI: 0,02; 2,83].

- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten aus der Placebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein nahezu gleiches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat nur vereinzelt auf: Sowohl unter Perampanel als auch in der Placebo-Gruppe war es jeweils nur ein Teilnehmer. Das RR gegenüber Placebo beträgt 0,44 [95%-KI: 0,03; 7,04].
- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Placebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. In der Gesamtschau von Gesamtpopulation und Lamotrigin-Subgruppe zeigen sich keine Unterschiede. Insgesamt bestätigt sich auch für diesen Endpunkt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Aggression

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Aggression unter Perampanel bei bis zu 3,1% (n=8; 12mg/Tag Perampanel) und unter Placebo 0,5% (n=2) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Aggression bei 1,9% (n=16) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 4,12 [95%-KI: 0,95; 17,84].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse zumeist für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Aggression bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppe. In der Betrachtung der gepoolten 12mg/Tag Perampanel Dosierung kann ein erhöhtes Auftreten gegenüber Placebo vermutet

werden. Das Ergebnis wird aber nicht durch die Betrachtung der einzelnen Studien unterstützt.

- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein anderes Bild als bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Aggression trat hier nur vereinzelt auf: Unter Perampanel waren es insgesamt nur zwei Teilnehmer und in der Placebo-Gruppe war es nur ein Teilnehmer. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Aggression bei 0,8% (n=2) der Patienten auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 0,89 [95%-KI: 0,08; 9,70].
- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Aggression bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Placebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Insgesamt bestätigt sich auch für diesen Endpunkt die gute Verträglichkeit und Sicherheit von Perampanel.

B. Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Die Aussagekraft der indirekten Analyse von Perampanel vs. Lamotrigin als Zusatztherapie zur Behandlung von Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung ist aufgrund der großen Heterogenität sowie dem zeitlichen Abstand zwischen der Lamotrigin-Studie P42-05 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993) und den pivotalen Zulassungsstudien für Perampanel als geringer anzusehen als die Aussagekraft der oben dargestellten direkten Analysen auf Grundlage der post-hoc definierten Subgruppen. Dennoch bestätigt der indirekte Vergleich die Aussagen, die auch anhand der post-hoc Subgruppenanalyse getroffen wurden.

Statistisch signifikante, quantitative Unterschiede zwischen den Studienpopulationen der Lamotrigin-Studie P42-05 und den Perampanel-Studien 304, 305 und 306 konnten hinsichtlich dem Geschlecht ($p=0,02$) der Studienteilnehmer sowie bei einer Anzahl von drei oder mehr AEDs zu Studienbeginn ($p<0,0001$) nachgewiesen werden. Des Weiteren ergaben sich qualitative Unterschiede dadurch, dass viele AEDs, die in der Basistherapie der drei pivotalen Perampanel Zulassungsstudien eingesetzt wurden, zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie P42-05 weder entwickelt noch international vermarktet wurden. Um diese Unterschiede im indirekten Vergleich entsprechend zu berücksichtigen, wurden ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher und ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher, der für Heterogenität kontrolliert durchgeführt. Für die Heterogenitätskorrektur wurden die jeweiligen Raten der Placebo-Gruppen herangezogen. Es zeigten sich für alle

Perampanel-Gruppen im Vergleich zu 300mg/Tag Lamotrigin Schätzer die eindeutig einen Vorteil für Perampanel darlegen (RR für den adjustierten indirekten Vergleich von 1,76 bis 2,11 und RR für den heterogenitätskorrigierten adjustierten indirekten Vergleich zwischen 1,40 und 1,67). Statistische Signifikanz konnte für diese Schätzer jedoch anhand der 95%-KIs nicht nachgewiesen werden. Ein sehr wahrscheinlicher Grund dafür ist die kleine Studienpopulation der Patienten, die mit 300mg/Tag Lamotrigin behandelt wurden, aus P42-05, wodurch sich das Streumaß in der indirekten Analyse erhöht.

Für weitere Endpunkte konnten über den indirekten Vergleich keine Aussagen getroffen werden.

In der Zusammenschau Ergebnisse der indirekten Vergleiche als Bestätigung sowohl der in der Subgruppenanalyse nachgewiesenen klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit als auch der den Zusatznutzen nicht schmälern den Verträglichkeit im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, auf deren Grundlage ein erheblicher Zusatznutzen für Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich zu Lamotrigin als Zusatztherapie gefordert wird, betrachtet.

Für weitere Endpunkte konnten über den indirekten Vergleich keine Aussagen getroffen werden.

Damit ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie ein Zusatznutzen zum einen aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit – insbesondere der schwereren Anfälle (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle) - und zum anderen einer Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schmälert.

Auf Grundlage dieser Einschätzung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei Anfällen fokalen Ursprungs mit und ohne sekundäre Generalisierung als **erheblich** bewertet.

4.2. Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1. Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Wie ist die Evidenz zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten aus randomisierten kontrollierten Studien hinsichtlich des medizinischen Nutzens von Perampanel (Fycompa®) als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren bzw. hinsichtlich des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der im selben Anwendungsgebiet eingesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten?

Patientenpopulation und Intervention

In der vorliegenden Aufarbeitung werden Epilepsiepatienten ab 12 Jahren untersucht, die eine medikamentöse Zusatztherapie zur Behandlung ihrer fokalen Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung erhalten. Die zu untersuchende Intervention ist Perampanel, der erste für die Epilepsitherapie zugelassene selektive, nicht-kompetitive AMPA-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung.

Vergleichstherapie

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren wird vs. der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen. „Zweckmäßige

Vergleichstherapie für den Wirkstoff Perampanel in dem angegebenen Anwendungsgebiet ist Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a). „Ein Vergleich gegen Lamotrigin als Monotherapie ist aufgrund des geplanten Anwendungsgebiets für Perampanel als Zusatztherapie nicht zielführend“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a). Da nur in diesen Fällen, in denen Lamotrigin Monotherapie ist, Topiramat die zweckmäßige Vergleichstherapie wäre, ist auch ein Vergleich zu Topiramat nicht zielführend und wird nicht durchgeführt.

Der Nachweis des **Nutzens** von Perampanel als Zusatztherapie soll anhand des Vergleichs von Perampanel vs. Placebo bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung erfolgen, die eine Basistherapie von bis zu drei Antiepileptika (AEDs) in stabiler Dosierung erhalten (Gesamtpopulation der drei pivotalen Studien 304, 305 und 306).

Der Nachweis des **Zusatznutzens** von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren im Vergleich zu Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren soll über folgende zwei Methoden erbracht werden:

Zum einen werden Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer bestehenden Lamotrigintherapie mit mindestens einem weiteren AED erhalten, vs. Patienten, die zu einer bestehenden Lamotrigintherapie und mindestens einem weiteren AED zusätzlich ein Placebo erhalten untersucht, so wie es seitens des G-BA im Beratungsgespräch am 08.05.2012 erläutert wurde (Analyse ausschließlich auf Grundlage der Zulassungsstudien). Durch diesen Vergleich kann der Zusatznutzen nachgewiesen werden, der durch die Zugabe von Perampanel zu einer Basistherapie, die Lamotrigin und mindestens ein weiteres AED enthält, entsteht. In diesem Vergleich werden beide AEDs, Perampanel und Lamotrigin im selben Anwendungsgebiet, nämlich als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren untersucht.

Zum anderen erfolgt eine Bewertung des Zusatznutzens mittels adjustiertem indirektem Vergleich: Patienten, die Perampanel zusätzlich zu Lamotrigin und einem weiteren AED erhalten, vs. Patienten, die Lamotrigin zusätzlich zu mindestens einem weiteren AED erhalten (beide Gruppen werden über Placebo als gemeinsamem Komparator miteinander verglichen).

Endpunkte und Studientypen

Der Nutzen und der Zusatznutzen wird hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) durch geeignete, patientenrelevante Endpunkte auf Basis von klinischen, methodisch hochwertigen RCTs untersucht.

4.2.2. Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Population

Es werden Epilepsiepatienten ab 12 Jahren betrachtet, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden.

Entsprechend der Fachinformation wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit für Perampanel wie folgt ermittelt: „Der Nachweis der Wirksamkeit von Fycompa® als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen erfolgte in drei 19-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten multizentrischen Studien bei Erwachsenen und jugendlichen Patienten. Die Studienteilnehmer hatten fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung und hatten unter einem bis drei gleichzeitig angewendeten Antiepileptika keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht. Während einer 6-wöchigen Baseline-Phase mussten die Patienten mehr als fünf Anfälle ohne anfallsfreien Zeitraum von mehr als 25 Tagen aufweisen“ (Eisai Europe Limited 2012).

Um die externe Heterogenität zwischen den zur Bewertung des Zusatznutzen von Perampanel heranzuziehenden Studien zu vermindern, sollten daher bei allen in Frage kommenden Studien vor dem Einschluss in die Nutzenbewertung folgende Anforderungen an die Studienpopulation weitestgehend erfüllt sein:

- Epilepsiepatienten ab 12 Jahren
- Zusatztherapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung
- Studienteilnehmer, die unter einem bis drei gleichzeitig angewendeten Antiepileptika (AEDs) keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht hatten
- Während einer sechswöchigen Baseline-Phase mussten die Patienten mehr als fünf Anfälle ohne anfallsfreien Zeitraum von mehr als 25 Tagen aufweisen

Die Anforderung an das Alter der Epilepsiepatienten wird als erfüllt angesehen, wenn aus der Publikation oder dem Studienbericht ersichtlich ist, dass Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen wurden.

Die Anforderung „Zusatztherapie“ ergibt sich aus der Reihenfolge, in welcher verschiedene medikamentöse Therapieoptionen bei Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung üblicherweise wahrgenommen werden. Dabei wird die Auswahl der medikamentösen Therapie bei neu diagnostizierten Patienten mit fokalen Anfällen, wie bei allen Formen der Epilepsie, individuell für jeden Patienten getroffen. Gemäß der aktuellen DGN Leitlinie soll die Erkrankung zu Anfang, d.h. nach Diagnosestellung, mittels Monotherapie behandelt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008; Glauser et al. 2006). Sollte dabei Anfallsfreiheit als das oberste Behandlungsziel mit der antiepileptischen Ersttherapie nicht erreicht werden, kann eine Umstellung auf eine zweite Monotherapie erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008). Aufgrund der Einführung der neuen Generation von AEDs mit neuen Wirkprinzipien (siehe Modul 2, Tabelle 2-A) und einem geringeren Risiko für Arzneimittelinteraktionen, ist die Therapie mit mindestens zwei AEDs, d.h. eine Kombinationstherapie, ein akzeptiertes Behandlungsregime, wenn eine erste oder eine darauf folgende Monotherapie, wie oben beschrieben, nicht zum Erfolg führt (French und Faught 2009; St.Louis 2009). Die Anforderung wird bei allen Studien, die eine Zusatztherapie betrachten, als erfüllt angesehen.

Die Anforderung von einem bestehenden Therapieregime mit bis zu drei gleichzeitig angewendeten Antiepileptika, ohne dass eine ausreichende Anfallskontrolle erreicht wird, wird als erfüllt angesehen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war oder die Erfüllung dieser Anforderung aus dem Studienbericht bzw. aus der Publikation ersichtlich wird.

Die Art und Anzahl der Anfälle sollte über ein Anfallstagebuch oder mittels einer anderen, akzeptablen Methode dokumentiert worden sein. Die Darstellung sollte darüber Aufschluss geben können, ob es sich um einfach-fokale Anfälle mit oder ohne motorische Symptome, komplex-fokale Anfälle oder sekundär generalisierte Anfälle (das schließt sowohl einfach-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung als auch komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung ein) handelte.

Darüberhinaus sollte eine progressive Erkrankung als Ursache für die Epilepsie auszuschließen sein. Diese Anforderung wird dann als erfüllt betrachtet, wenn in den letzten 10 Jahren der Progress der Erkrankung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. mit anderen validen klinischen Untersuchungen ausgeschlossen wird.

Intervention und Vergleichstherapie

Intervention:

Perampanel ist die zu prüfende Intervention. Die Bewertung von Perampanel erfolgt für alle gemäß Fachinformation nachweislich wirksamen Dosierungen, die in den pivotalen Studien geprüft wurden (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag).

Vergleichstherapie:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Perampanel in dem angegebenen Anwendungsgebiet ist Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.“ Gemäß der Diskussion im Beratungsgespräch vom 08.05.2012 beim G-BA und der Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-037 des G-BA vom 14.05.2012 (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a) kann der Zusatznutzen über folgende zwei Wege dargestellt werden:

- Post-hoc Analyse einer Teilpopulation der pivotalen Zulassungsstudien
- Indirekter Vergleich

Daher werden der Nutzen und der Zusatznutzen von Perampanel im Rahmen dieses Dossiers wie folgt analysiert:

1. Nachweis des Nutzens: Dabei wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel als Zusatztherapie gegen Placebo betrachtet (Gesamtpopulation). Die Basistherapie kann dabei bis zu drei zugelassene AEDs in stabiler Dosierung umfassen, wobei nur ein AED eine induzierende Substanz sein darf.
2. Nachweis des Zusatznutzens: Dabei wird der Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin als Zusatztherapie bewertet. Diese Bewertung erfolgt in zwei Schritten:
 - a. Post-hoc Analyse der pivotalen Zulassungsstudien: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie wird über eine post-hoc Analyse einer Teilpopulation der pivotalen Zulassungsstudien betrachtet. Die Basistherapie muss in diesem Fall Lamotrigin und ein oder zwei zugelassene AEDs in stabiler Dosierung umfassen. Patienten, die entweder Lamotrigin als Monotherapie oder kein Lamotrigin in der Basistherapie erhalten haben, werden in dieser post-hoc Analyse der pivotalen Zulassungsstudien nicht betrachtet.
 - b. Indirekter Vergleich: Die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie wird in einem indirekten Vergleich der Wirksamkeit von Lamotrigin als Zusatztherapie gegenübergestellt. Die Basistherapie kann dabei Lamotrigin und bis zu drei zugelassene AEDs in stabiler Dosierung umfassen. Die Daten zu Lamotrigin entstammen einer bibliographischen Literaturrecherche (siehe Abschnitt 4.2.3). Der indirekte Vergleich wird dabei über Placebo als gemeinsamen Komparator durchgeführt .

Entsprechend der Stellungnahme des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt für Patienten, die Lamotrigin als Monotherapie erhalten, Topiramamat die zweckmäßige

Vergleichstherapie dar. „Ein Vergleich gegen Lamotrigin als Monotherapie ist auf Grund des geplanten Anwendungsgebiets für Perampanel als Zusatztherapie nicht zielführend.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a). Daraus ergibt sich, da nur in den Fällen, in denen Lamotrigin Monotherapie ist, Topiramate die zweckmäßige Vergleichstherapie wäre, dass ein Vergleich zu Topiramate nicht zielführend ist und deswegen nicht durchgeführt wird.

Lamotrigin als Zusatztherapie wird im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus betrachtet. Im Folgenden werden die relevanten Angaben aus der Fachinformation für Lamotrigin dargestellt (GlaxoSmithKline 2011; Heumann Pharma 2011):

Tabelle 4-A: Einschränkung der Patientenpopulation durch die Fachinformation von Lamotrigin

	Voraussetzung für die Aufnahme in die Nutzenbewertung
Darreichungsform	25mg/50mg/100mg/200mg Tabletten sollten im Ganzen geschluckt, und weder gekaut noch zerkleinert werden. 2mg/5mg/25mg/50mg/100mg/200mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bzw. Kautabletten können entweder gekaut, im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt oder in wenig Wasser (mindestens so viel, dass die ganze Tablette bedeckt ist) aufgelöst und dann getrunken werden.
Indikation	Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle.
Dosierung	Übliche Erhaltungsdosis für die Anwendung als Zusatztherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren bei Epilepsie

Quelle: (GlaxoSmithKline 2011; Heumann Pharma 2011)

Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen für die Auswahl von Lamotrigin als Zusatztherapie im Rahmen des Dossiers:

Nur Studien, die Lamotrigin in der Darreichungsform als Tablette zur oralen Einnahme, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder Kautabletten betrachten, sind geeignet, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Die Indikation von Lamotrigin ist weiter gefasst als die Indikation von Perampanel. Daher sind nur solche Studien geeignet, die Lamotrigin als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung betrachten, um in die Bewertung eingeschlossen werden zu können.

Die Dosierung für Lamotrigin soll der üblichen Erhaltungsdosis für die Anwendung als Zusatztherapie entsprechen. Gemäß Fachinformation kann Lamotrigin als Zusatztherapie zur Behandlung von Kindern bis 12 Jahren eingesetzt werden und zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren, mit jeweils unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen für die Erhaltungsdosis. Perampanel hingegen ist ausschließlich als Zusatztherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Daher stellt einzig Lamotrigin zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren

die richtige Vergleichstherapie zu Perampanel dar, auch wenn sich durch die, für Lamotrigin gezogene abweichende Altersgrenze zwischen pädiatrischen und adoleszenten oder adulten Patienten, eine marginale Schnittmenge zur pädiatrischen Anwendung von Lamotrigin ergibt.

Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltungs-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen.

Entsprechend den Angaben der Fachinformation Lamotrigin (GlaxoSmithKline 2011; Heumann Pharma 2011) stellt Lamotrigin 200mg/Tag eine über alle Behandlungsschemata von Lamotrigin als Zusatztherapie übliche Erhaltungsdosis dar. Des Weiteren werden auch Dosierungen von 100mg/Tag bis 400mg/Tag berücksichtigt. Höhere und niedrigere Dosierungen stellen gemäß der Fachinformation für Lamotrigin keine übliche Anwendung für Lamotrigin als Zusatztherapie für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene mit Epilepsie dar und werden dementsprechend nicht betrachtet.

Endpunkte

Die folgenden Endpunkte werden zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte verwendet (die Studien müssen mindestens einen dieser Endpunkte untersuchen):

Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer

- Änderung der Anfallshäufigkeit
- Responder-Rate

Verlängerung des Überlebens

- Gesamtmortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)

Verbesserung der Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verringerung von Nebenwirkungen

- UEs gesamt
- SUE gesamt
- UEs, die zum Studienabbruch führten

- UEs: Hautausschlag
- UEs: Schwindel
- UEs: Somnolenz
- UEs: Ataxie
- UEs: Übelkeit
- UEs: Erbrechen
- UEs: Kopfschmerzen
- UEs: Diplopie
- UEs: Verschwommensehen
- UEs: Stürze
- UEs: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten
- UEs: Aggression

Die Auswahl der einzeln betrachteten UEs erfolgte auf Basis der Fachinformationen für Perampanel (Eisai Europe Limited 2012) und Lamotrigin ((GlaxoSmithKline 2011; Heumann Pharma 2011)). Dabei wurden alle UEs in Betracht gezogen, für die entweder ein besonderer Warnhinweis besteht, oder die bei der Bewertung der Nebenwirkungen in einer der betrachteten Fachinformationen im Indikationsgebiet Epilepsie in die Kategorie „sehr häufig ($\geq 1/10$)“ fallen.

Studientypen

Es werden nur RCTs betrachtet, da sie bei adäquater Durchführung mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Studiendauer

Im Einklang mit den Leitlinien der European Medicines Agency (EMA) zur Epilepsie, soll die Studie, nach einer Titrations-Phase eine Erhaltungs-Phase enthalten, die mindestens 12 Wochen umfasst (European Medicines Agency 2010). Dies entspricht auch den Empfehlungen der EMA die im wissenschaftlichen Beratungsgespräch vom 24.01.2008 zu den Phase 3 Studien zu Perampanel gegeben wurden und den Empfehlungen der Food and Drug Administration (FDA) (European Medicines Agency 2008; Food and Drug Administration 2011).

Tabelle 4-B: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Einschlusskriterien		Details
E1	Population	Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden
E2	Intervention	Perampanel als Zusatztherapie Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
E3	Komparator	Lamotrigin als Zusatztherapie Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte
E5	Studientypen	RCTs
E6	Studiendauer	≥12 Wochen Erhaltungs-Phase nach Titration
E7	Sprache	Deutsch, Englisch
Ausschlusskriterien		Details
A1	Tierexperimentelle Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
A3	Keine Volltextpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar (Anmerkung: Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Volltextpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.)	
A4	Gepoolte Analysen	

RCTs: engl. Randomized Controlled Trials

Umgang mit Studien mit einer Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der Nutzenbewertung

Bei Studien, deren populationsbezogene Ein-/ Ausschlusskriterien bzw. Vorgaben für die Behandlung der Patienten die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nicht explizit abbilden (z.B. keine Vorgabe einer Altersgrenze in der Studie, keine klare Trennung der Studiendauer in Titrations- und Erhaltungs-Phase oder keine Angabe zu induzierenden AEDs), werden die innerhalb der Studie beschriebenen Angaben zur Population und Behandlung betrachtet (z.B. Anteil an Patienten, die außerhalb der für die Nutzenbewertung geforderten Altersgrenze liegen). Studien, bei denen die o.g. Einschlusskriterien nur zum Teil erfüllt sind, werden nur dann in den Bericht eingeschlossen, wenn nicht davon auszugehen ist,

dass durch die unvollständige Erfüllung der entsprechenden Kriterien die Ergebnisse der Studie relevant beeinflusst werden. Dies kann in Studien vorliegen, in denen ein geringer Anteil an Patienten eingeschlossen ist, die nicht die geforderte Behandlung mit AEDs erhalten haben. Der Ein- bzw. Ausschluss dieser Studien wird jeweils ausreichend begründet.

4.2.3. Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1. Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2. Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Direkte Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin liegen nicht vor. Um hier neben der vorzulegenden post-hoc Analyse einer Subpopulation der pivotalen Zulassungsstudien des zu bewertenden Arzneimittels Evidenz vorlegen zu können, muss auf einen adjustierten indirekten Vergleich zurückgegriffen werden. Dieser macht eine systematische Literatursuche erforderlich.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 20.06.2012 in den Literaturdatenbanken Medline, Embase sowie die Cochrane Datenbanken (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment) durchgeführt. Gesucht wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen, die RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin beschreiben bzw. auf diese verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde für das zu bewertende Arzneimittel Perampanel und die zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin separat durchgeführt. Die Suchstrategie setzt sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, Intervention und des Studientyps zusammen. Die Suchworte zur Intervention wurden entsprechend angepasst. Für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien wurden validierte Filter verwendet. Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Es wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt.

Angaben zum Rechercheablauf, sowie eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe findet sich in Anhang 4-A.

4.2.3.3. Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels Perampanel erfolgte am 26.06.2012 in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov und im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>). Die Plattform www.clinicalstudyresults.org konnte nicht durchsucht werden, da die Plattform nicht mehr verfügbar ist.

Die Suche in Studienregistern nach Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin erfolgte am 26.06.2012 in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov und im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>). Die Plattform www.clinicalstudyresults.org wurde zuletzt am 13.12.2012 durchsucht. Eine Aktualisierung dieser Recherche konnte nicht durchgeführt werden, da die Plattform nicht mehr verfügbar ist.

Zusätzlich wurde am 26.06.2012 das Studienregister des Originalherstellers der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin nach Studien mit diesem Arzneimittel durchsucht (GlaxoSmithKline Clinical Study Register, <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/index.jsp>).

Die verwendeten Schlagwörter bezogen sich auf das zu bewertende Arzneimittel Perampanel bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin und die Indikation „Epilepsie“. Es erfolgte die Anpassung der Suchstrategien an die Eingabemöglichkeiten der durchsuchten

Plattformen. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4. Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Bewertung der resultierenden Publikationen erfolgte zunächst auf Titel-/Abstract-Ebene und auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen der Bewertung durch Diskussion in einen Konsens aufgelöst wurden.

4.2.4. Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-G):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der oben beschriebenen Methodik.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgt separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-G):

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
 - ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
 - Verblindung der Endpunkterheber

- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt

Die Beurteilung des Verzerrungspotentials, welches aus der Selektion der Studienpopulation resultiert, wird anhand der Randomisierung der Studienteilnehmer vorgenommen. Dabei müssen die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Studienteilnehmer adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Darüber hinaus muss die Randomisierungssequenz den Behandlern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Behandler zu vermeiden müssen beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die gültigen Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Dabei wird die ITT-Population als die Studienpopulation mit dem geringsten Verzerrungspotential betrachtet. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wird im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z.B. Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten) in der Auswertung <5% beträgt.

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung würde bedeuten, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

4.2.5. Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1. Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgt bei den selektierten randomisierten kontrollierten Studien entsprechend den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart).

Die Anwendung des CONSORT-Statements bezieht sich neben der Checkliste (Schulz et al. 2010) zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items (Moher et al. 2010). Danach sollten sowohl das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, als auch das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Item 2b-6). Zur Bewertung der unverzerrten Aussagekraft der Studien sind die angewandten Methoden zur Bestimmung der Fallzahl, das Vorgehen zur Randomisierung, die Implementierung der Randomisierungssequenz, die Aufteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die adäquate Anwendung statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Die Darstellung der Ergebnisse lässt sich anhand der Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten beurteilen. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung müssen klar und anschaulich beschrieben sein. Zudem ist der Zeitraum relevant, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, um diese später möglicherweise in einen historischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14).

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2. Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Darstellung der Patientencharakteristika der einzelnen zur Bewertung eingeschlossenen Studien erfolgt in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.2.1.2. Die Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien erfolgt in den Abschnitten 4.3.1.4 und 4.3.2.1.3.

Dabei werden folgende Patientencharakteristika und Endpunkte betrachtet, soweit sie in den Publikationen bzw. Studienbericht dargelegt wurden.

Patientencharakteristika

- Alter in Jahren Mittelwert (MW)
- Geschlecht (n / %)
 - männlich
 - weiblich
- Gewicht in kg (MW / Standardabweichung (SD))
- Größe in cm (MW / SD)
- BMI in kg / m² (MW / SD)
- Herkunft (n / %)
 - Weiße
 - Schwarz- oder Afro-Amerikaner

- Asiaten
- Japaner
- Chinesen
- Indianer oder Ureinwohner Alaskas
- Ureinwohner Hawaiis oder andere Inselbewohner des Pazifikraums
- Sonstige
- Zeit seit der Epilepsie-Diagnose in Monaten (MW / SD)
- Ätiologie (n / %)
 - Kopfverletzungen / Schädeltrauma
 - Infektion(en) des Zentralnervensystems (ZNS)
 - Epilepsie in der Familienanamnese
 - Schlaganfall
 - strukturelle Anomalien des Gehirns oder Fehlbildungen
 - vaskuläre Anomalien des Gehirns
 - Schlafstörungen
 - unbekannt
 - Sonstige
- Vermutete Lokalisation des epileptogenen Areals (n / %)
 - Temporallappen
 - extra-temporal
 - unklar

Patientenrelevante Endpunkte

Die Verfahrensordnung des G-BA nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V definiert den patientenrelevanten Effekt in §3 Absatz 1 als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b).

Tabelle 4-C: Patientenrelevanter therapeutische Effekte und korrespondierende Endpunkte in den Studien

Patientenrelevanter Effekt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b)		Endpunkte in den Studien
Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer	Änderung der Anfallshäufigkeit	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)
		Mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)
		Mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)
		Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)
	Responder-Rate	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))
		Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))
		Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um

		≥50% (Erhaltungs-Phase))
		75%-Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75% (Erhaltungs-Phase))
Verbesserung der Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	QOLIE-31-P (Patientengewichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten (engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire))
Verlängerung des Gesamtüberlebens		Mortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
Verringerung der Nebenwirkungen		Unerwünschte Ereignisse gesamt
		Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt
		Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
		Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag
		Unerwünschte Ereignisse: Schwindel
		Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz
		Unerwünschte Ereignisse: Ataxie
		Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit
		Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen
		Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen
		Unerwünschte Ereignisse: Diplopie
		Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen
		Unerwünschte Ereignisse: Stürze
		Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten
Unerwünschte Ereignisse: Aggression		

QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire

Patientenrelevanz der Veränderung der Häufigkeit und Schwere der Anfälle

Wiederkehrende Anfälle sind charakteristisch für die Epilepsie (European Medicines Agency 2010). Anfälle werden gemäß der Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE) hauptsächlich in fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung, generalisierte und nicht näher klassifizierte Anfälle eingeteilt (International League Against Epilepsy 1981).

Übergeordnetes Behandlungsziel der Epilepsie mit wiederkehrenden Anfällen ist die vollständige Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (French und Faught 2009; Kwan et al. 2010). Allerdings weist das National Clinical Guideline Centre (NCGC) mit Sitz in London, UK, in seiner aktuellen Leitlinie zurecht darauf hin, dass vollständige Anfallsfreiheit zwar Ziel einer antikonvulsiven Therapie ist, aber viel zu selten erreicht wird, weswegen eine möglichst optimale Kontrolle wiederkehrender Anfälle angestrebt werden sollte (National Clinical Guideline Centre 2012).

Dies entspricht auch der Empfehlung der EMA gemäß „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“: die Beurteilung der Wirksamkeit von AEDs sollte hauptsächlich auf der Erfassung des Auftretens von Anfällen und der Bestimmung der Anfallshäufigkeiten in den verschiedenen Studienarmen beruhen (European Medicines Agency 2010). Speziell bei der antiepileptischen Zusatztherapie sollte gemäß dieser Leitlinie der Beurteilungszeitraum zur Bestimmung der Anfallshäufigkeit im Vorfeld definiert werden, z.B. Anzahl Anfälle über vier Wochen. Dabei sollten zwei entscheidende Parameter im Studienprotokoll definiert werden, nämlich die Feststellung der sog. Response bzw. Non-Response und die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit. Response ist definiert als Rückgang der prozentualen Anfallshäufigkeit von üblicherweise mindestens 50% (European Medicines Agency 2010).

Dementsprechend bestimmt eine Vielzahl von Studien die Wirksamkeit von AEDs anhand der Veränderung der Anfallshäufigkeit, der 50% Responder-Rate, dem Anteil anfallsfreier Patienten oder der Dauer bis zum ersten Anfall (European Medicines Agency 2010; Mohanraj und Brodie 2003; Wilby et al. 2005). Im Rahmen der Wirksamkeitsbetrachtung von AEDs muss neben der Häufigkeit immer auch die Schwere der Anfälle betrachtet werden. Häufigkeit und Schwere von Anfällen beeinflussen in erheblichem Maße Mortalität, Morbidität und Lebensqualität von Patienten (Betts et al. 2003; Chung et al. 2010; Faught et al. 2008; Faught et al. 2009). Es gibt ausreichend Evidenz, dass Epilepsiepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Verletzungs- und Erkrankungsrisiko sowie eine höhere Mortalität aufweisen (Faught et al. 2008; Perucca et al. 2000). In einem Übersichtsartikel berichten Theodore et al. (Theodore et al. 2006) für Epilepsiepatienten eine standardisierte Mortalitätsrate (SMR) von 2,3. Die SMR errechnet sich aus dem Verhältnis der Anzahl der Todesfälle unter Epilepsiepatienten zu der Anzahl der Todesfälle der Gesamtbevölkerung. In einer weiteren Untersuchung wurde für 9061 Patienten mit chronisch aktiver Epilepsie eine SMR von 3,6 festgestellt (Perucca et al. 2000). Dabei wurden Todesfälle, die direkt im Zusammenhang mit Anfällen stehen (Unfalltode als unmittelbare

Folge eines Anfalls) oder indirekt mit Epilepsie oder Anfällen in Verbindung gebracht werden können (insbesondere Suizide), und Todesfälle, die weder direkt noch indirekt auf Anfälle zurück geführt werden können (Todesfälle, welche auf die zugrundeliegende Ursache der Epilepsie zurückgehen), betrachtet. Die Autoren schließen daraus, dass eine erfolgreiche Behandlung mit AEDs zur Reduktion jener Todesfälle führt, die im direkten Zusammenhang mit Anfällen - im Rahmen einer chronischen Epilepsie - stehen, führt. Indirekte und nicht mit Krampfanfällen zusammenhängende Todesfälle sollten dagegen kaum oder gar nicht beeinflusst sein. Es ist anzumerken, dass bei diesen Untersuchungen nicht gesondert auf Patienten mit fokalen Anfällen eingegangen wurde. Andere Untersuchungen konnten aber zeigen, dass Patienten mit fokalen Anfällen eine zwei- bis vierfach höhere Mortalität im Vergleich zur Gesamtbevölkerung aufweisen. Eine therapieresistente Epilepsie wurde sogar mit einer vier bis siebenfach höheren Mortalität assoziiert (Sperling 2004). Eine Metaanalyse von Ryvlin et al. konnte nachweisen, dass das Risiko für einen unerwarteten Todesfall im Rahmen der Epilepsie (SUDEP) bei ehemals therapieresistenten Patienten durch eine Zusatztherapie um den Faktor sieben reduziert werden kann (Ryvlin et al. 2011). Außerdem konnten die Autoren darlegen, dass Todesfälle aus jedwedem Grund („all causes of death“) signifikant seltener in der Gruppe der Patienten mit medikamentöser Zusatztherapie als in der Placebo-Gruppe (Odds Ratio (OR)=0,37 [95%-KI: 0,17; 0,81]; p=0,0131) auftreten (Ryvlin et al. 2011). Daraus ist zu folgern, dass AEDs in Zusatztherapie das Mortalitätsrisiko verringern können, indem sie Anfälle vermeiden bzw. die Anfallshäufigkeit reduzieren. Dies geht mit der allgemeinen Forderung einher, dass generell die Vermeidung von vor allem schweren Anfällen zur Reduktion der Mortalität bei Patienten mit Epilepsie angestrebt werden muss (Ficker 2000; Nei und Bagla 2007; Sperling 2004; Wiebe 2006).

Die Häufigkeit und Schwere der Anfälle beeinflusst aber nicht nur die Mortalität, sondern darüberhinaus auch die Morbidität eines Patienten. So konnten Nei und Bagla zeigen, dass Epilepsiepatienten ein erhöhtes Verletzungsrisiko haben und ein erhöhtes Risiko für (Auto-) Unfälle, Knochenbrüche, Kopfverletzungen und Verbrennungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufweisen (Nei und Bagla 2007). Die anfallsbedingten Verletzungen bei Patienten mit chronischer Epilepsie können aber durch eine wirksame Kontrolle oder Reduktion der Anfallshäufigkeit stark vermindert werden (Nei und Bagla 2007). Bei der Betrachtung der RANSOM Studiendaten zur Morbidität fanden Faught et al. beim Vergleich von Quartalen, in welchen Epilepsiepatienten die Medikation wie verordnet eingenommen hatten, mit Quartalen, in welchen die Patienten diese nicht verschreibungsgemäß eingenommen hatten, heraus, dass eine verschreibungsgemäße, antiepileptische Medikation eine positive Wirkung auf die Morbidität hat (Faught et al. 2009). Beispielsweise wurden in den Quartalen, in welchen die Patienten ihre Medikation nicht verschreibungsgemäß eingenommen hatten, mehr Krankenhausaufnahmen (Incidence Rate Ratio (IRR)=1,39, [95%-KI: 1,37; 1,41]), längere stationäre Aufenthalte (IRR=1,76, [95%-KI: 1,75; 1,78]) und häufigere Vorstellungen in der Notaufnahme (IRR=1,19, [95%-KI: 1,18; 1,21]) beobachtet. In der RANSOM Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten, die eine antiepileptische Medikation nicht verschreibungsgemäß einnahmen, eine signifikant höhere Mortalität aufwiesen als die Patienten, die die Medikation weiterhin wie verordnet

eingenommen hatten (Hazard Ratio (HR)=3,32, [95%-KI: 3,11; 3,54]), auch wenn für Alter, Geschlecht und Komorbiditäten adjustiert wurde (Faught et al. 2008).

Ferner beeinflusst die Häufigkeit und Schwere der Anfälle auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Epilepsiepatienten (Harden et al. 2007; Taylor et al. 2011). Bei einer klinischen Untersuchung von 118 Frauen ließ sich feststellen, dass auf Basis des sog. QOLIE-31 Fragebogens vor allem die Angst vor Anfällen (engl. „seizure worry“) ($r=-0,265$; $p=0,004$) sowie die soziale Funktion (engl. „social function“) ($r=-0,280$; $p=0,002$) hochsignifikant und die geistige Aktivität (engl. „cognitive“) ($r=-0,209$; $p=0,024$) sowie die Lebensqualität insgesamt (engl. „overall quality of life“) ($r=-0,210$; $p=0,023$) signifikant negativ mit der Schwere von Anfällen korrelieren (Harden et al. 2007).

Zusammenfassend lässt sich aus den Ausführungen schließen, dass die Betrachtung sowohl von Anfallshäufigkeiten als auch der Schwere der Anfälle unter Therapie patientenrelevante Ergebnisparameter zur Bewertung der Wirksamkeit und des Nutzens von AEDs darstellen.

Patientenrelevanz der Veränderung der Lebensqualität

Wie im oberen Abschnitt bereits angemerkt, beeinflusst die Anzahl und Schwere der Anfälle die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die aufgrund dieses Zusammenhangs ebenfalls einen weiteren patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Validierte, epilepsiespezifische Messinstrumente (v.a. in Form von Fragebögen) zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit wiederkehrenden fokalen Anfällen liegen schon seit Längerem vor (Kline Leidy et al. 1998). Generell haben Epilepsiepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baker et al. 1997), die durch eine wirksame antiepileptische Therapie aber positiv beeinflusst werden kann (Chung et al. 2010; Lyseng-Williamson 2011; Theodore et al. 2006; Wilby et al. 2005). Darüber hinaus konnten Elsharkawy et al. (Elsharkawy et al. 2012) feststellen, dass therapierefraktäre Epilepsiepatienten, die, entweder aus medizinischen Gesichtspunkten oder weil sie dem Eingriff nicht zustimmten, nicht für einen chirurgischen Epilepsieeingriff in Frage kamen, eine signifikant niedrigere Lebensqualität gegenüber operierten Patienten ($p<0,05$) in der Langzeit-Nachbeobachtung aufwiesen. Dafür wurden für Alter, Dauer der Nachbeobachtungszeit und Dauer der Epilepsie bis zum Zeitpunkt der Operation bzw. des Monitoring zur Operation adjustierte paarweise Vergleiche der Varianz des QOLIE-31 für nicht operierte und Patienten mit temporaler bzw. extratemporaler Resektion durchgeführt. Bei Patienten, die nicht für einen chirurgischen Epilepsieeingriff in Frage kamen, erwiesen sich Depression, Ängstlichkeit sowie die Bewertung von Verträglichkeit und Wirksamkeit der Behandlung mit AEDs als stärkste Prädiktoren der Lebensqualität. Auch die Möglichkeit zur Erwerbstätigkeit sowie die wahrgenommene Veränderung der Anfälle hatten einen, wenn auch geringeren, Einfluss auf die Lebensqualität. Beim Vergleich der Lebensqualität von sowohl operierten Patienten als auch der Patienten, die nicht operiert werden konnten oder eine Operation abgelehnt hatten, mit der Lebensqualität von Epilepsiepatienten, die nicht anfallsfrei sind, konnte festgestellt werden, dass die Lebensqualität der nicht anfallsfreien Patienten zwischen der Lebensqualität der operierten und nicht operierten Patienten lag.

Patientenrelevanz der UEs

Bei der Bewertung unterschiedlicher AEDs ist es von hoher Relevanz, nicht nur deren Indikationsspektren und Wirkung zu betrachten, sondern auch deren Sicherheit und Verträglichkeit, welche anhand des Auftretens und der Häufigkeit von behandlungsspezifischen UEs (engl. „treatment-emergent adverse events“) bewertet werden (Arzimanoglou et al. 2010; Bazil 2004). Ein behandlungsspezifisches UE ist dabei jedes medizinische UE, das bei einer Versuchsperson zeitlich zum oder nach dem Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation auftritt. Im Falle eines UEs, das bereits vor der Behandlung mit der Studienmedikation existierte, wird es nur dann als behandlungsspezifisches UE betrachtet, wenn es sich zum oder nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechterte. Dabei muss das unerwünschte Ereignis keinen kausalen Zusammenhang zur Studiendurchführung haben.

Das Fokussieren auf UEs bei der Indikation Epilepsie ist von wissenschaftlicher Seite als patientenrelevante Endpunkte anerkannt (European Medicines Agency 2010; Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b; Mohanraj und Brodie 2003; Wilby et al. 2005). Generell wird bei der Erfassung von UEs zwischen schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden UEs unterschieden. Hierbei muss der zu erwartende, patientenindividuelle Nutzen eines AEDs, durch eine, aus einer verminderten Anfallshäufigkeit resultierenden, verminderten Morbidität und Mortalität (Ficker 2000; Nei und Bagla 2007; Sperling 2004; Wiebe 2006), der Häufigkeit und zu erwartenden Art von SUEs gegenübergestellt werden (Perucca et al. 2000). Ein weiterer wesentlicher Faktor, der im Zusammenhang mit einem AED betrachtet werden muss, ist der Anteil der UEs, der zu einem Therapieabbruch führt. Dieser Anteil muss schon auf Grund des durch die RANSOM Studie belegten Zusammenhangs zwischen dem Einhalten einer verschreibungsgemäßen Therapie und der daraus resultierenden Verminderung von Krankenhausaufenthalten, Verkürzung stationärer Aufenthalte und Vorstellungen in der Notaufnahme, als patientenrelevant betrachtet werden (Faught et al. 2008).

Eine Auswahl der UEs, die einzeln betrachtet werden, wurde anhand der Fachinformation von Perampanel (Eisai Europe Limited 2012) bzw. Lamotrigin (GlaxoSmithKline 2011; Heumann Pharma 2011) vorgenommen. Dabei werden UEs betrachtet, für die gemäß Fachinformation entweder ein besonderer Warnhinweis besteht oder die in die Kategorie „sehr häufig ($\geq 1 / 10$)“ fallen. Nebenwirkungen, für die es unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit aus verschiedenen Fachinformationen gab, wurden auch dann in die Betrachtung ein geschlossen, wenn einzelne Fachinformationen diese in einer niedrigeren Häufigkeitskategorie als „sehr häufig ($\geq 1 / 10$)“ aufführten.

Tabelle 4-D: Zuordnung der relevanten unerwünschten Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse für die ein besonderer Warnhinweis vorliegt	<ul style="list-style-type: none"> • Hautausschlag • Stürze • Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten • Aggression
Sehr häufig ($\geq 1 / 10$) auftretende unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Schwindel • Somnolenz • Ataxie • Übelkeit • Erbrechen • Kopfschmerzen • Diplopie • Verschwommensehen

Bei dem besonderen Warnhinweis bezüglich des UE „Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten“ wurde ein sog. Class Labelling für Antiepileptika umgesetzt (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2011).

Validität der Erfassung der Häufigkeit und Schwere der Anfälle

Die Häufigkeit der Anfälle wird mittels eines Anfallstagebuchs erfasst. Dieses Messinstrument wird seit Jahren bei klinischen Untersuchungen standardgemäß angewandt, auch um die Wirksamkeit von AEDs zu bestimmen (Chung et al. 2010; French und Arrigo 2005; National Clinical Guideline Centre 2012; Uthman et al. 2010). Das Anfallstagebuch wird täglich vom Patienten selbst oder von seiner Betreuungsperson ausgefüllt. Darin werden Art und Schwere der auftretenden Anfälle erfasst und es können dabei einfach-fokale Anfälle (mit oder ohne motorische Symptome), komplex-fokale Anfälle,-und sekundär generalisierte Anfälle unterschieden werden.

Validität der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

Die Veränderung der epilepsiebezogenen Lebensqualität wird anhand des sog. „Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy“ Fragebogens (QOLIE-31-P) gemessen. Der QOLIE-31-P ist eine patientengewichtete Version des „Quality of Life in Epilepsy“ Fragebogens (QOLIE-31) (Chaytor et al. 2011; Cramer et al. 2000; Cramer und Van 2003).

Der QOLIE-31-P ist ein validiertes Fragebogeninstrument bei Epilepsie, einschließlich der Epilepsie mit fokalen Anfällen, und deckt relevante Teilbereiche der Lebensqualität ab. Er wurde bereits in mehreren Studien zur fokalen Epilepsie eingesetzt (Beran et al. 2005; Cramer und Van 2003) und wurde in viele Sprachen übersetzt und liegt in diesen Sprachen in einer validierten Fassung vor (Cramer und Van 2003).

Der Fragebogen deckt folgende sieben Bereiche mittels von 30 Items ab:

- a. Energie (Müdigkeit),
- b. Gefühlszustand (Stimmung),
- c. tägliche Aktivitäten (Arbeit, Auto fahren, Kontakte und Unternehmungen mit anderen),
- d. geistige Aktivität (Denken, Konzentration, Gedächtnis),
- e. Auswirkungen des Medikaments (körperliche, seelische),
- f. Sorgen wegen der Anfälle (Auswirkungen der Anfälle) und
- g. Lebensqualität insgesamt

Zusätzlich wird über ein weiteres Item der aktuelle Gesundheitszustand des Patienten abgefragt. Im Unterschied zu dem QOLIE-31 beinhaltet der QOLIE-31-P noch sieben weitere Items, über welche die Patienten für jeden der oben aufgeführten Bereiche eine Einschätzung der allgemeinen Belastung im Hinblick auf den entsprechenden Bereich abgeben sollen. Der QOLIE-31-P Fragebogen wurde in den vorliegenden pivotalen Phase-III Studien zu Perampanel verwendet. Bei der Auswertung von Lebensqualitätsfragebögen im Rahmen von internationalen Studien muss darauf geachtet werden, dass der entsprechende Fragebogen nur in den Ländern und für die Altersstufen angewendet wird, für die eine validierte Version in der Landessprache existiert. Bei der Verwendung des QOLIE-31-P im Rahmen der drei pivotalen Zulassungsstudien (304, 305 und 306), wurde dies beachtet.

Validität des Monitoring der Unerwünschten Ereignisse:

Zur Dokumentation der Sicherheit und Verträglichkeit wurden UEs, SUEs, UEs, die zum Studienabbruch führten, laborchemische Befunde, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm (EKG), körperliche und neurologische Untersuchung, Fragebogen zur Photosensitivität und zu Studienabbruch abgefragt und dokumentiert. Zusätzlich wurden alle vorangegangenen und gleichzeitig eingenommenen Medikamente erfasst. Die Dokumentation der früheren AEDs sollte, soweit möglich, alle jemals eingenommenen AEDs erfassen. Die Dokumentation der anderen Medikamente, dies schließt auch nicht rezeptpflichtige Medikamente ein, erfasste alle Medikamente, die vom Patienten während der Studie oder bis zu 30 Tage vor dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung eingenommen wurden. Diese Art der Dokumentation wird in der klinischen Forschung im Bereich der Epilepsie weithin als akzeptiertes Vorgehen angewandt und ist als reliabel, korrekt und relevant anerkannt (Chung et al. 2010; Wilby et al. 2005).

Für die einzelnen Endpunkte ergeben sich folgende Konsequenzen durch die Darstellung der Patientenrelevanz und der Validität (vgl. auch Tabelle 4-E):

Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)):

Der Endpunkt ist für die Messung der Morbidität entsprechend der oben aufgeführten Erläuterungen direkt patientenrelevant. Es handelt sich somit nicht um einen Surrogatparameter.

Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase):

Der Endpunkt ist für die Messung der Morbidität entsprechend der oben aufgeführten Erläuterungen direkt patientenrelevant. Es handelt sich somit nicht um einen Surrogatparameter.

Mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase):

Der Endpunkt ist für die Messung der Morbidität entsprechend der oben aufgeführten Erläuterungen direkt patientenrelevant. Es handelt sich somit nicht um einen Surrogatparameter.

Mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase):

Der Endpunkt ist für die Messung der Morbidität entsprechend der oben aufgeführten Erläuterungen direkt patientenrelevant. Es handelt sich somit nicht um einen Surrogatparameter.

Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase):

Der Endpunkt ist für die Messung der Morbidität entsprechend der oben aufgeführten Erläuterungen direkt patientenrelevant. Es handelt sich somit nicht um einen Surrogatparameter.

Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)):

Der Endpunkt ist für die Messung der Morbidität entsprechend der oben aufgeführten Erläuterungen direkt patientenrelevant. Es handelt sich somit nicht um einen Surrogatparameter.

Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)):

Der Endpunkt ist für die Messung der Morbidität entsprechend der oben aufgeführten Erläuterungen direkt patientenrelevant. Es handelt sich somit nicht um einen Surrogatparameter.

QOLIE-31-P („Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy“ Fragebogen):

Der Endpunkt ist entsprechend der oben aufgeführten Erläuterung zur Patientenrelevanz der Messung der Lebensqualität direkt patientenrelevant. Es handelt sich somit nicht um einen Surrogatparameter.

Unerwünschte Ereignisse gesamt:

Der Endpunkt ist entsprechend der oben aufgeführten Erläuterung zur Patientenrelevanz der Erfassung der UEs direkt patientenrelevant. Es handelt sich somit nicht um einen Surrogatparameter.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt:

Der Endpunkt ist entsprechend der oben aufgeführten Erläuterung zur Patientenrelevanz der Erfassung der SUEs direkt patientenrelevant. Es handelt sich somit nicht um einen Surrogatparameter.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten:

Der Endpunkt ist entsprechend der oben aufgeführten Erläuterung zur Patientenrelevanz der Erfassung der UEs direkt patientenrelevant. Es handelt sich somit nicht um einen Surrogatparameter.

Des Weiteren wurde die Betrachtung der einzelnen UEs, für die gemäß Fachinformation von Perampanel (Eisai Europe Limited 2012) bzw. (GlaxoSmithKline 2011; Heumann Pharma 2011) entweder ein besonderer Warnhinweis besteht oder die in die Kategorie „sehr häufig ($\geq 1 / 10$)“ fallen, als direkt patientenrelevant eingestuft. Es handelt sich somit auch bei diesen Endpunkten um keine Surrogatendpunkte.

4.2.5.3. Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des OR durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für dieses Dossier nicht relevant, da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Begründung für das zu bewertende Arzneimittel (Perampanel):

Die Ergebnisse der drei pivotalen Zulassungsstudien werden immer pro Studie einzeln sowie gepoolt berichtet. Dies findet sowohl Anwendung bei der Betrachtung der Gesamtstudienpopulation (Bewertung des Nutzens), als auch bei der Betrachtung der post-hoc Subgruppe der Patienten, die Lamotrigin und mindestens ein weiteres AED in der Basistherapie hatten (Bewertung des Zusatznutzens).

Wie sich dem ISE entnehmen lässt, sind die drei pivotalen Zulassungsstudien so konzipiert, dass ein Poolen der Daten möglich ist. Stellt man Studiendesign, Studiendauer und Studienpopulationen (siehe Patientencharakteristika) nebeneinander, zeigt sich eindeutig die Vergleichbarkeit dieser drei Studien. Aus diesem Grund wurden bereits in der „Integrated Summary of Efficacy (ISE)“ die Studiendaten für alle drei Studien 304, 305 und 306 gepoolt berücksichtigt und gepoolte Ergebnisse dargestellt (Eisai Ltd. 2011a). Im entsprechenden Abschnitt 1.3.5 des ISE heißt es: „Data from the three controlled Phase 3 studies, 306, 305, and 304, were pooled for analysis to assess the dose response for perampanel as adjunctive therapy, to evaluate the onset of efficacy, and to provide additional precision in estimating the treatment effects in various subgroups. The rationale for pooling these studies was based on identical study designs (only doses tested differed) and similar study populations. The pooled efficacy analyses used the integrated Full ITT Analysis Set. Analysis methods for the evaluating efficacy used [using] integrated data from the controlled Phase 3 studies ...“.

Die gepoolte Studienpopulation der drei pivotalen Zulassungsstudien von Perampanel dient auch als Bezug für den indirekten Vergleich (Bewertung des Zusatznutzens).

Begründung für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Lamotrigin):

Die methodischen Unterschiede zwischen den durch die Literaturrecherche identifizierten Studien zu Lamotrigin als Zusatztherapie lassen eine Zusammenfassung der Studien durch eine Meta-Analyse nicht zu. Der indirekte Vergleich zwischen Perampanel als Zusatztherapie und Lamotrigin als Zusatztherapie wird daher jeweils gegen die nicht gepoolten Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu Lamotrigin als Zusatztherapie durchgeführt.

4.2.5.4. Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Rahmen dieses Dossier wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Lamotrigin als Zusatztherapie, wurden nicht in einer Meta-Analyse kombiniert, sondern jede Studie einzeln den Ergebnissen der drei pivotalen Zulassungsstudien für Perampanel gegenübergestellt.

4.2.5.5. Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Die EMA und die FDA betrachten die Responder-Rate und die mediane Reduktion der Anfallsfrequenz als geeignete primäre Endpunkte für Zulassungsstudien zur Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie (European Medicines Agency 2010; Food and Drug Administration 1981). Daher sollen für folgende Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt werden:

- Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)
- Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage

Generell ist es Ziel von Subgruppenanalysen, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen aufzudecken. Unter Subgruppen werden dabei Teilpopulationen von Patienten verstanden, die eine spezifische Ausprägung eines Merkmals aufweisen (z.B. einer bestimmten Altersgruppe angehören) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2010).

Basierend auf den pivotalen Zulassungsstudien wurden folgende Patientencharakteristika / potentielle Effektmodifikatoren in die nähere Auswahl für eine Subgruppenanalyse gezogen:

- Alter
 - <18 Jahre
 - 18-64 Jahre
 - ≥ 65 Jahre

- Geschlecht
 - männlich
 - weiblich
- Herkunft
 - weiß
 - nicht-weiß
- Anzahl an AEDs zu Baseline
 - 1
 - 2
 - 3

In der Studie 304, Studie 305 und Studie 306 sind die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Herkunft im statistischen Analyseplan (SAP) a priori festgelegt worden, entsprechend wurden diese Kategorien für die Subgruppen festgelegt. Dementsprechend werden die primären Endpunkte für diese drei Subgruppen dargestellt.

Das Alter wird in drei Kategorien dargestellt, die sich aus den Erkenntnissen der Literatur begründen lassen. So kann das Alter der Patienten mit fokalen Anfällen Einfluss auf Wirksamkeit und Sicherheit eines AED haben. Bei Kindern und Jugendlichen kann bei Gabe eines AED ein, im Vergleich zu Erwachsenen, unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten und ein unterschiedliches Sicherheitsprofil vorliegen. Des Weiteren kann bei Kindern und Jugendlichen die Gabe eines AED eine größere Auswirkung auf das Lernverhalten ausüben, als bei einem Erwachsenen (Ben-Menachem 2008). Bei älteren Menschen können eine veränderte Pharmakokinetik, physiologische und psychosoziale Veränderungen die Wirksamkeit und Sicherheit eines AED beeinflussen. Darüber hinaus weisen ältere Menschen häufiger Störungen der Leber- und Nierenfunktion und andere Begleiterkrankungen auf, deren medikamentöse Behandlung Auswirkungen auf die Pharmakokinetik eines AED haben kann (Ben-Menachem 2008; Boon et al. 2008; Brodie et al. 2009; Perucca et al. 2000). Folgerichtig berücksichtigen auch die Evidenz-basierten Leitlinien der ILAE das Subgruppenmerkmal Alter in ihren Empfehlungen für Kinder, Jugendliche, Erwachsene und ältere Menschen (Glauser et al. 2006). Da in den vorliegenden Untersuchungen Epilepsiepatienten im Alter von 12 Jahren und älter eingeschlossen waren, sind die für das Subgruppenmerkmal Alter vorgenommenen Trennpunkte <18 Jahre, 18-64 Jahre und ≥ 65 Jahre sinnvoll und durch die Angaben in der Literatur nachvollziehbar. Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Herkunft wird neben anderen Faktoren von einer verminderten Compliance bei nicht-weißen Epilepsiepatienten berichtet (Faught et al. 2009).

Zusätzliche Subgruppenanalysen wurden in den Studien 304, 305 und 306 für die Subgruppenmerkmale Anzahl der AEDs zu Baseline sowie nach Ländern, in der Studie 304 nach Region und für die USA durchgeführt. Dabei wird das Subgruppenmerkmal Region unterteilt in Nordamerika (Kanada, USA), Zentral- und Südamerika (Argentinien, Mexiko, Chile) und USA betrachtet. Diese Subgruppenanalysen wurden nicht a priori festgelegt und werden daher auch nicht tabellarisch aufgeführt.

Die im SAP vorgesehene Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals Einnahme bzw. Nicht-Einnahme eines Enzym-induzierenden AED wurde aus folgenden Gründen nicht durchgeführt. An den vorliegenden Studien nahmen Patienten teil, die zum Studienbeginn ein, zwei oder maximal drei zugelassene AEDs in stabiler Dosierung, aber nur eine Enzym-induzierende Substanz einnahmen. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon wurden im Studienprotokoll als Enzym-induzierende Substanzen benannt. Zu diesem Zeitpunkt lagen allerdings noch keine umfassenden Informationen zu Medikamenteninteraktionen von Perampanel vor. Es wurde davon ausgegangen, dass die vier genannten Enzym-induzierenden Substanzen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Perampanel haben könnten. In der Analyse der Populationspharmakokinetik zeigten sich aber zum Einen unterschiedliche Effekte der vier Substanzen auf die Pharmakokinetik von Perampanel und zum Anderen auch ein Effekt des nicht als induzierend eingestuften Oxcarbazepin. Anstelle dieser Subgruppenanalyse wurde deshalb die Subgruppenanalyse des Subgruppenmerkmals Anzahl der eingenommenen AEDs zum Behandlungsbeginn, ohne Kategorisierung in induzierende oder nicht-induzierende AEDs, durchgeführt. Da das Subgruppenmerkmal Anzahl der AEDs zum Behandlungsbeginn nicht a priori im SAP festgelegt war, wurde es im Rahmen des Dossiers nicht betrachtet.

Liegen Effektmodifikatoren vor, werden die Aussagen der Effekte für die Gesamtgruppe entsprechend präzisiert. So können Subgruppenanalysen dazu verwendet werden, Patientengruppen zu identifizieren, für die ein bzw. kein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt.

Die Subgruppenanalyse wurde für die Endpunkte „mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage“ und „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)“ für jede der drei pivotalen Zulassungstudien gemäß des entsprechenden CSR ((Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)) durchgeführt und als deskriptive Statistik berichtet.

4.2.5.6. Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Systematische Literaturrecherche:

Beschreibung erfolgte bereits in Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3.

Suchstrategien:

Die Suchstrategien sind in Anhang Anhang 4-A und Anhang 4-B dargestellt.

Verfahren/ Herangehensweise:

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Perampanel mittels eines adjustierten indirekten Vergleichs wurde das Verfahren nach Bucher et al. (Bucher et al. 1997) gewählt, welches v.a. für plazebokontrollierte Arzneimittelstudien häufig angewendet wird.

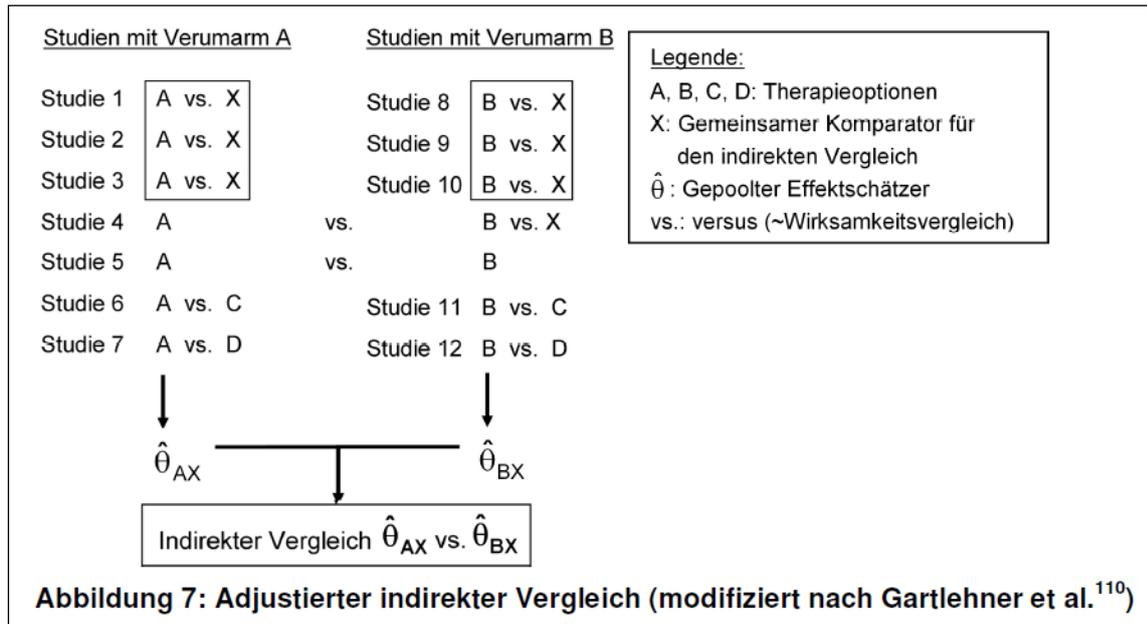


Abbildung 1: Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (Bucher et al. 1997)

Quelle: (Schöttker et al. 2009)

Der adjustierte indirekte Vergleich berücksichtigt die Ergebnisse der Vergleichsarme der Einzelstudien und adjustiert auf diese Weise bezüglich der Effekte in den Kontrollgruppen. Bucher et al. beschreiben in ihrem Methodenpapier, dass Studien mit einem ähnlichen Studiendesign und einem gemeinsamen Vergleichsparameter (d.h. Referenzgruppe) dadurch hinsichtlich ihrer Heterogenität respektive Homogenität über die demographischen Charakteristika und klinischen Baseline-Charakteristika hinweg und folglich auch zwischen den aktiven Wirkstoffen („active agents“) evaluiert und korrigiert werden können.

Auf unsere Situation - Perampanel als Zusatztherapie vs. Lamotrigin als Zusatztherapie angewendet kann anhand der Gleichung von Bucher et al. ein OR berechnet werden; dabei wird ORperampanel/ placebo indirekt mit ORlamotrigine/placebo verglichen. Genauer gesagt:

$OR_{indirect} = OR_{perampanel/ placebo} / OR_{lamotrigine/placebo}$ (siehe die 3. Gleichung des Artikels).

$$\ln \hat{\theta}_{AB} = \ln \hat{\theta}_{AX} - \ln \hat{\theta}_{BX}$$

Die von Methode von Bucher et al. kann auch entsprechend auf RR angewendet werden, wie der Autor in seinem Artikel darlegt. Dementsprechend wurde die Methodik im Rahmen dieses Dossiers auf RRs angewendet.

Weil die beiden Studien unabhängig sind, können Varianz und 95%-KI anhand folgender Formeln bestimmt werden:

$$\text{Var}(\ln\theta_{AB}) = \text{Var}(\ln\theta_{AX}) + \text{Var}(\ln\theta_{BX})$$

$$95\% \text{-KI} (\ln\theta_{AB}) = \ln\theta_{AB} \pm 1,96 \sqrt{\text{Var}(\ln\theta_{AB})}$$

Bucher et al. beschreiben außerdem das Messen und Korrigieren von Heterogenität von Baseline-Charakteristika zwischen den Studien (siehe hierzu die 9. Gleichung im Appendix des Artikels).

$$\chi_{AC}^2_{\text{indirect}} = \chi^2_{\text{heterogeneity}} - \chi^2_{AB \text{ heterogeneity}} - \chi^2_{CB \text{ heterogeneity}} \quad (9)$$

We now show that χ^2 is distributed approximately as χ^2_1 , and can be used to test $H_0: \bar{y}_{AB} = \bar{y}_{BC}$, i.e., to provide the indirect test of treatment A versus treatment C. From the definitions of the terms of the right-hand side of (9), we have

$$\begin{aligned} \chi^2_{AC \text{ indirect}} &= \sum_{AB+CB} w(y - \bar{y})^2 - \sum_{AB} w(y - \bar{y})^2 \\ &\quad - \sum_{CB} w(y - \bar{y})^2 \end{aligned}$$

Expanding each of the squares, terms in y^2 cancel, leaving

$$\chi^2_{AC \text{ indirect}} = -2 \sum_{AB+CB} w\bar{y}y + 2 \sum_{AB} w\bar{y}_{AB} y$$

Abbildung 2: Gleichung 9 zu der Korrektur für Heterogenität nach Bucher et al. (Bucher et al. 1997)

In diesem Fall kann die Heterogenität zwischen den Perampanelstudien und der Lamotrigin Studie durch eine zusätzliche Gewichtung („weight“ (w)) über die Plazeborate zwischen den Studien erfolgen (Plazebo-). Der Plazebo-Effekt beinhaltet eine Variation, die sich aus der Heterogenität der Baseline Charakteristika, demographischer Kriterien und der klinischen Praxis ergibt. Um eine größere Transparenz zu schaffen, werden an dieser Stelle sowohl die adjustierten als auch die Plazebo-adjustierten Ergebnisse dargestellt. Bei einem RRs von > 1 und einem 95%-KI, das am unteren Ende die 1 überschreitet, ist Perampanel zu bevorzugen; bei einem $RR < 1$ ist Lamotrigin und einem 95%- Konfidenzintervall, das am oberen Ende die 1 unterschreitet, ist Lamotrigin zu bevorzugen. Bei einem $RR = 1$ besteht Uneinigkeit (Indifferenz). Die Berechnung der dargestellten p-Werte für die einzelnen RRs der Studien

sowie der RRs einschließlich der 95%- Konfidenzintervalle erfolgte anhand der MedCalc Software (Version 12.3.0) unter www.medcalc.org.

Studien-Daten:

In 3 Phase-III Studien (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel als Zusatztherapie bei Patienten mit unkontrollierter Epilepsie mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung bestimmt. Die Studien basierten auf einer 6-wöchigen Baseline-Phase und einer 19-wöchigen Doppelblind-Phase (6 Wochen Titrations-Phase und 13 Wochen Erhaltungs-Phase). Die prozentualen Veränderungen der Anfallsfrequenz zwischen dem Zustand zu Baseline und dem Ende der Doppelblind-Phase wurden erfasst. Die Randomisierung in die Placebo-Gruppe und die Perampanel-Gruppen erfolgte immer im Verhältnis 1:1. Patienten mit einer Anfallsreduktion von $\geq 50\%$ zwischen Baseline und Erhaltungs-Phase werden als Responder bezeichnet und deren Anteil an der Gesamtpopulation als Responder-Rate. Die Responder-Rate wird von der EMA als primärer Outcome-Parameter gefordert. Im Zusammenhang mit den Perampanel Studien werden die Responder-Raten von Perampanel 4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag (d.h. jene Dosierungen, die als tägliche Erhaltungsdosis in Deutschland zugelassen sind) mit der Responder-Rate der Lamotrigin 300mg/Tag Patientengruppe aus der Studie von Matsuo et al. (Matsuo et al. 1993) entsprechend dem bereits erläuterten Verfahren nach Bucher et al. verglichen (d.h. Bildung von RRs). Da Lamotrigin 500mg/Tag in Deutschland keine zugelassene Erhaltungsdosis darstellt, wurde die Lamotrigin 500mg/Tag Patientengruppe von der Analyse ausgeschlossen.

Den Empfehlungen des G-BA folgend wurden für den adjustierten indirekten Vergleich aus den gepoolten randomisiert, kontrollierten, doppelblinden Perampanel Phase-III Studien (304, 305 und 306) nur jene Patienten betrachtet, die Lamotrigin in einer Kombinationstherapie (d.h. Lamotrigin plus mindestens ein weiteres AED) als Basismedikation erhielten. Die Perampanel Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt um die Anzahl der Patienten zu erhöhen und damit eine ausreichende statistische Power für die statistischen Vergleiche zu erhalten und die Genauigkeit der Ergebnisse zu gewährleisten („precision“) (vgl. dazu auch die Begründung für das Poolen der Perampanel Studien in Abschnitt 4 der Integrated Summary of Efficacy (ISE): „Pooling data across studies generally is done to provide an adequate analysis set to evaluate the effect of subpopulation characteristics. In the perampanel development program, this pooling was especially useful for perampanel doses of 8mg and 12mg, as the 8mg dose was evaluated in all three studies and the 12mg dose was evaluated in two of the three studies. Justification for pooling these studies was based on their identical study designs and similar study populations.“).

Die Perampanel 2mg/Tag Dosierung wurde ausgeschlossen, weil sie keine wirksame Dosierung darstellt. Das Poolen von Perampanel 4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag war aufgrund des sehr ähnlichen Studiendesigns und der Tatsache, dass alle Patienten multiple AEDs erhielten, möglich. Auch entspricht es dem üblichen patientenindividuellen Vorgehens

im klinischen Alltag, demgemäß ein AED dem individuellen Ansprechen des Patienten entsprechend titriert werden muss, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.

Der Vergleich der Perampanel Studien mit der Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lamotrigin (Matsuo et al. 1993) macht deutlich, dass sich klinisches Vorgehen und Therapie seitdem enorm verändert haben. Heutzutage stehen viel mehr medikamentöse Therapien zur Verfügung als noch vor 15 Jahren: während von den Patienten der Perampanel Studien 31% eine Kombination von drei AEDs erhielten, waren es in der Studie von Matsuo et al. nur 5%.

Ergebnisse:

Das EXCEL Blatt “Indirect Comparison” zeigt von links nach rechts die gepoolten Responder-Raten für Plazebo (N = 115; gemäß Tabelle 61), 4mg/Tag (N=61), 8mg/Tag (N=137), 12 mg/Tag (N=60) und gepoolter Perampanel Dosierungen (N=258). Weiter rechts im Tabellenblatt befinden sich die gepoolten Studiendaten von Matsuo et al. (1993) für Plazebo (N=70) und Lamotrigin 300 mg/Tag (N=67).

Davon weiter rechts im Tabellenblatt schließt sich der eigentliche indirekte Vergleich an (RRs einschließlich 95%-KIs).

Für Perampanel 8mg/Tag in Kombination mit Lamotrigin und einem weiteren AED konnte eine statistisch signifikante größere Wirksamkeit im Vergleich zu Lamotrigin mit einem anderen AED, aber ohne Perampanel, gezeigt werden. Dies gilt sowohl für die adjustierte als auch für die Plazebo-adjustierte Berechnung der RRs und 95%- KIs und ist v.a. auf die Größe der Subpopulation zurückzuführen. Insgesamt fällt aber auf, dass die Plazebo-adjustierten RRs über alle Dosierungen von Perampanel hinweg etwas niedriger ausfallen als die adjustierten RRs und 95%-KIs. Die Plazeboadjustierung bereingt in diesem Fall den Effekt, dass in den Perampanel Studien Baselinetherapien von mehr als drei AEDs häufiger waren als in der Lamotrigin Studie von (Matsuo et al. 1993).

Für weitere Wirksamkeitsendpunkte, wie z.B. die mediane prozentuale Veränderung der Anfallsreduktion und Anfallsfreiheit konnte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden, da in der Publikation der Studie von Matsuo et al. entweder die entsprechenden Daten fehlen, unterschiedliche Beobachtungszeiträume dargestellt oder die Varianz für kontinuierliche Endpunkte nicht berichtet werden. Für die relevanten Sicherheitsendpunkte, wie z.B. Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Schwindel, Ataxie und Hautausschlag wurde kein adjustierter statistischer Tests durchgeführt. Das liegt zum einen daran, dass die Sicherheitsendpunkte in den zugrunde liegenden pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Zum anderen ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie im Gesamten, die Problematik des multiplen Testens (family wise error rate) zu berücksichtigen.

Zu diesem Zweck müsste eine Korrektur vorgenommen werden, die das Signifikanzniveau entsprechend absenkt. Da ein solches Absenken des Alphaniveaus immer eine Erhöhung der Typ-II Fehler nach sich zieht, welche insbesondere bei UEs vermieden werden sollten. Daher werden für die Sicherheitsendpunkte keine p-Werte berichtet und bei den RRs und 95%-KIs werden die konservativen, nicht entsprechend korrigierten RRs und 95%-KIs präsentiert.

4.3. Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia / Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1. Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1. Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1. Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja / nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
E2007-E049-203	ja	abgeschlossen	02/03-08/03	E2007: 1mg und 2mg Tabletten, Dosis bis 2mg, oral Plazebo
E2007-A001-206	ja	abgeschlossen	03/05-02/07	Perampanel: 0,5mg, 1mg und 2mg Tabletten, Dosis bis zu 4mg, oral Plazebo
E2007- G000-208	ja	abgeschlossen	03/07-01/08	Perampanel: 2mg Tabletten, Dosis bis zu 12mg, oral Plazebo
E2007- G000-304	ja	abgeschlossen	04/08-11/10	Perampanel: 2mg Tabletten, Dosis von 8mg und 12mg, oral Plazebo
E2007- G000-305	ja	abgeschlossen	05/08-01/11	Perampanel: 2mg Tabletten, Dosis von 8mg und 12mg, oral Plazebo
E2007- G000-306	ja	abgeschlossen	08/08-07/10	Perampanel: 2mg Tabletten, Dosis von 2mg, 4mg und 8mg, oral Plazebo
E2007-G000-235	nein	laufend	10/10-05/13	Perampanel: 2mg Tabletten, Dosis bis zu 12mg, oral Plazebo
E2007-J000-335	nein	laufend	05/12-09/15	Perampanel: 2mg Tabletten, Dosis von 2mg bis 12mg, oral Plazebo
E2007-G000-332	nein	laufend	09/11-05/13	Perampanel: Dosis bis zu 8 mg, oral Plazebo

RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Bei den in Tabelle 4-1 genannten Studien handelt es sich um RCTs des zu bewertenden Arzneimittels, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets liegen. Eine Tabelle mit allen Studien des zu bewertenden Arzneimittels und Begründung der Nichtberücksichtigung der in Tabelle 4-1 nicht genannten Studien, wird als „Data on file“ angehängt (Eisai Ltd. 2012).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel hat Stand der Information vom 12.07.2012.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
E2007-E049-203	Kriterien E2, E4, E6 nicht erfüllt
E2007-A001-206	Kriterium E6 nicht erfüllt
E2007-G000-208	Kriterium E6 nicht erfüllt
E2007-G000-235	Kriterium A3 nicht erfüllt
E2007-J000-335	Kriterium A3 nicht erfüllt
E2007-G000-332	Kriterium A3 nicht erfüllt

RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

Tabelle 4-E: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Einschlusskriterien		Details
E1	Population	Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden
E2	Intervention	Perampanel als Zusatztherapie Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
E3	Komparator	Lamotrigin als Zusatztherapie Innerhalb des deutschen Zulassungsstatus
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der in Tabelle 4-C aufgelisteten Endpunkte
E5	Studientypen	RCTs
E6	Studiendauer	≥12 Wochen Erhaltungs-Phase nach Titration
E7	Sprache	Deutsch, Englisch
Ausschlusskriterien		Details
A1	Tierexperimentelle Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
A3	Keine Volltextpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar (Anmerkung: Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Volltextpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.)	
A4	Gepoolte Analysen	

RCTs: engl. Randomized Controlled Trials

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

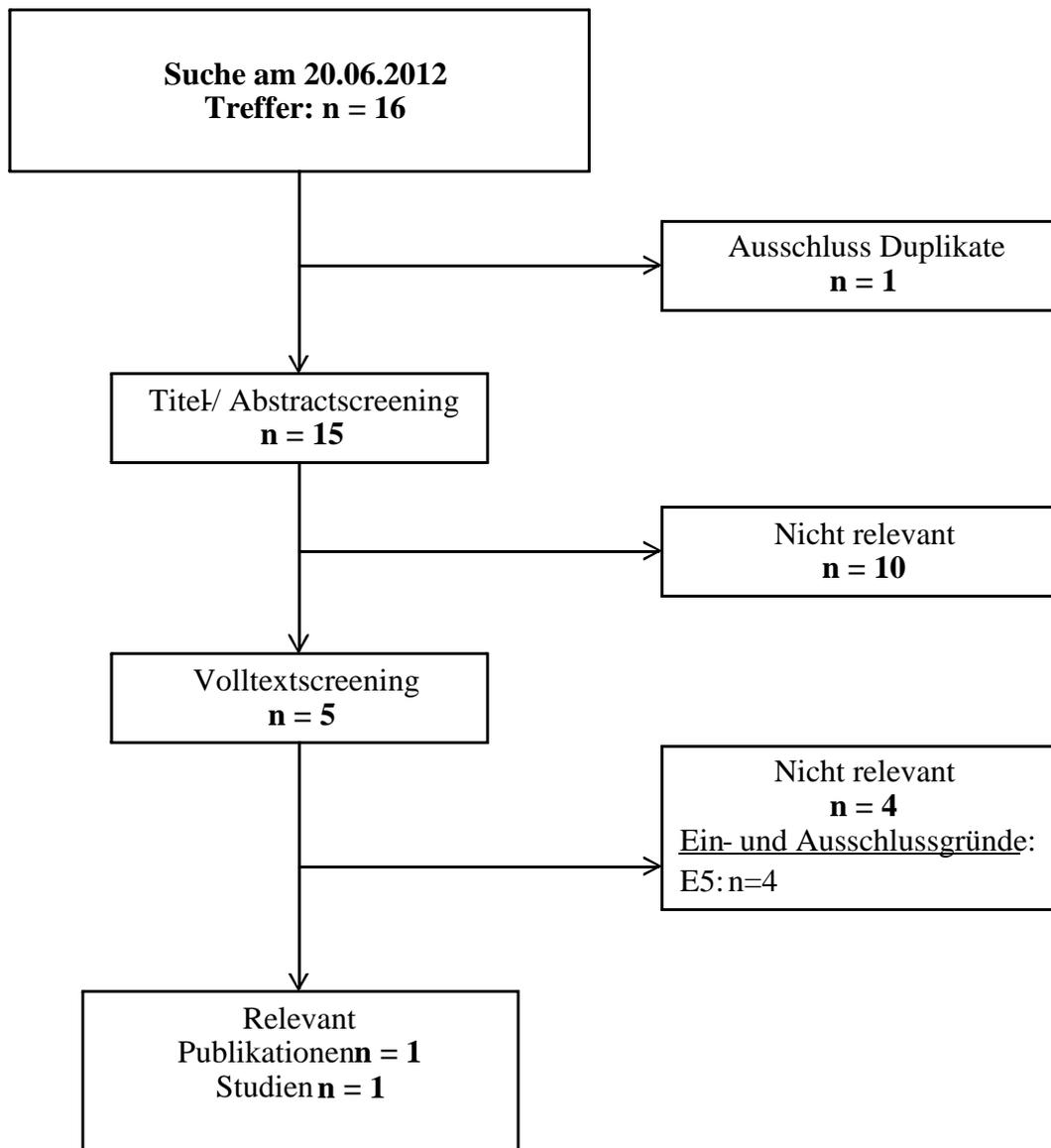
4.3.1.1.2. Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.



E5: Studientypen: RCTs

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel

4.3.1.1.3. Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe

Tabelle 4-1 und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.^b)
E2007- G000-304	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2011d) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform 2011d)	ja	nein
E2007- G000-305	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2011e) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform 2011e)	ja	nein
E2007- G000-306	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2011c) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform 2011c)	ja	ja

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ICTRP: engl. International Clinical Trials Registry Platform

4.3.1.1.4. Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut- / Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige

Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
Plazebokontrolliert						
Studie 304	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)	ja (clinicaltrials.gov 2011d; International Clinical Trials Registry Platform 2011d)	nein
Studie 305	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)	ja (clinicaltrials.gov 2011e; International Clinical Trials Registry Platform 2011e)	nein
Studie 306	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)	ja (clinicaltrials.gov 2011c; International Clinical Trials Registry Platform 2011c)	ja (Krauss et al. 2012)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>RCT: engl. Randomized Controlled Trial</p>						

4.3.1.2. Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1. Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population* <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 304	RCT, doppelblind, plazebokontrolliert, Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosierung	Männliche und weibliche Patienten ab 12 Jahren mit diagnostizierter Epilepsie, die trotz der Einnahme von bis zu drei verschiedenen AEDs in gleichbleibender Dosierung weiterhin an fokalen Anfällen leiden	Perampanel 8mg/Tag (n=133) Perampanel 12mg/Tag (n=135) Plazebo (n=122)	Prärandomisierungsphase: sechs Wochen,- Überprüfung der Eignung zur Studienteilnahme und Dokumentation der Anfallshäufigkeit Doppelblind-Phase: 19 Wochen – Zusammensetzung aus einer 6-wöchigen Titrations-Phase gefolgt von einer 13-wöchigen Erhaltungs-Phase Nachbeobachtung: vier Wochen - für Patienten, die die Doppelblind-Phase nicht beendet haben oder nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen	Multizentrisch an 77 Studienorten in Argentinien, Kanada, Chile, Mexiko und den USA 30. April 2008 bis 11. November 2010	Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage • Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50%) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage Patientenrelevante explorative Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mediane und mittlere prozentuale Änderung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population* <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen • QOLIE-31-P • Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierter pro 28 Tage um $\geq 50\%$) • Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population* <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						um $\geq 50\%$) • Prozentualer Anteil der Patienten mit Anstieg / Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage Endpunkte zur Sicherheit: • Gesamt mortalität • UEs gesamt • SUEs gesamt • UEs, die zum Studienabbruch führten

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population* <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 305	RCT, doppelblind, plazebokontrolliert, Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosierung	Männliche und weibliche Patienten ab 12 Jahren mit diagnostizierter Epilepsie, die trotz der Einnahme von bis zu 3 verschiedenen AEDs in gleichbleibender Dosierung weiterhin an fokalen Anfällen leiden	Perampanel 8mg/Tag (n=130) Perampanel 12mg/Tag (n=121) Plazebo (n=138)	Prärandomisierungsphase: 6 Wochen,- Überprüfung der Eignung zur Studienteilnahme und Dokumentation der Anfallshäufigkeit Doppelblind-Phase: 19 Wochen – Zusammensetzung aus einer 6-wöchigen Titrations-Phase gefolgt von einer 13-wöchigen Erhaltungs-Phase Nachbeobachtung: 4 Wochen - für Patienten, die die Doppelblind-Phase nicht beendet haben oder nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen	Multizentrisch an 84 Studienorten in Australien, Österreich, Belgien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Indien, Israel, Italien, Niederlande, Russische Föderation, Südafrika, Schweden, Großbritannien und USA 20. Mai 2008 bis 14 Januar 2011	Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage • Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs(definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage Patientenrelevante explorative Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population* <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						generalisierten Anfällen pro 28 Tage <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen • QOLIE-31-P • Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) • Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population* <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Patienten mit Anstieg / Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage Endpunkte zur Sicherheit: • Gesamt mortalität • UEs gesamt • SUEs gesamt • UEs, die zum Studienabbruch führten

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population* <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 306	RCT, doppelblind, plazebokontrolliert, Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosierung	Männliche und weibliche Patienten ab 12 Jahren mit diagnostizierter Epilepsie, die trotz der Einnahme von bis zu 3 verschiedenen AEDs in gleichbleibender Dosierung weiterhin an fokalen Anfällen leiden	Perampanel 2mg/Tag (n=180) Perampanel 4mg/Tag (n=174) Perampanel 8mg/Tag (n=171) Plazebo (n=187)	Prärandomisierungsphase: 6 Wochen,- Überprüfung der Eignung zur Studienteilnahme und Dokumentation der Anfallshäufigkeit Doppelblind-Phase: 19 Wochen – Zusammensetzung aus einer 6-wöchigen Titrations-Phase gefolgt von einer 13-wöchigen Erhaltungs-Phase Nachbeobachtung: 4 Wochen - für Patienten, die die Doppelblind-Phase nicht beendet haben oder nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen	Multizentrisch an 116 Studienorten in Australien, Bulgarien, China, Estland, Deutschland, Hong Kong, Indien, Italien, Korea, Lettland, Litauen, Malaysia, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russische Föderation, Serbien und Montenegro, Spanien, Tschechische Republik, Thailand, Taiwan, Ukraine, Ungarn 04. August 2008 bis 21. Juli 2010	Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none">• Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage• Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none">• Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage Patientenrelevante explorative Endpunkte: <ul style="list-style-type: none">• Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population* <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						generalisierten Anfällen pro 28 Tage <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen • QOLIE-31-P • Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) • Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population* <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Patienten mit Anstieg / Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage Endpunkte zur Sicherheit: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt mortalität • UEs gesamt • SUEs gesamt • UEs, die zum Studienabbruch führten
<p>*Studie 305: Grundsätzlich ist das Alter der Patienten in den Einschlusskriterien mit ≥ 12 Jahren definiert. Mit den Ausnahmen, dass Patienten in Deutschland, Niederlande, Frankreich und Indien nach den Einschlusskriterien zum Zeitpunkt der Unterschrift der Einverständniserklärung ≥ 18 Jahre sein mussten und Patienten in Dänemark und Schweden nach den Einschlusskriterien im Laufe der Studie ≥ 18 Jahre werden mussten.</p> <p>Studie 306: Grundsätzlich ist das Alter der Patienten in den Einschlusskriterien mit ≥ 12 Jahren definiert. Mit der Ausnahme, dass Patienten in Deutschland, Bulgarien, Portugal, Litauen, Indien und China nach den Einschlusskriterien zum Zeitpunkt der Unterschrift der Einverständniserklärung ≥ 18 Jahre werden mussten.</p> <p>RCT: engl. Randomized Controlled Trial; AEDs: engl. Antiepileptic Drugs; QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire; UEs: Unerwünschte Ereignisse; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p>						

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Perampanel-Gruppe (2mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (4mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (8mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (12mg/Tag)	Vergleichs-Gruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere AEDs
Studie 304			<p>Woche 1: Täglich 1 Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Plazebo- Tabletten</p> <p>Woche 2: Täglich 2 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 4 Plazebo- Tabletten</p> <p>Woche 3: Täglich 3 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 3 Plazebo- Tabletten</p> <p>Ab Woche 4 bis zum Ende der Erhaltungs- periode: Täglich 4 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 2 Plazebo- Tabletten</p>	<p>Woche 1: Täglich 1 Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Plazebo- Tabletten</p> <p>Woche 2: Täglich 2 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 4 Plazebo- Tabletten</p> <p>Woche 3: Täglich 3 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 3 Plazebo- Tabletten</p> <p>Woche 4: Täglich 4 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 2 Plazebo- Tabletten</p> <p>Woche 5: Täglich 5 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 1 Plazebo-</p>	<p>Titration-Phase und Erhaltungs- Phase: Täglich 6 Plazebo-Tabletten</p>	<p>Patienten nahmen ein, zwei oder maximal drei auf dem Markt befindliche AEDs, darunter maximal ein Enzym- induzierendes AED (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon). Früher eingenommene AEDs wurden dokumentiert, ebenso jede weitere medikamentöse Therapie der letzten 30 Tage vor der Einverständnis- erklärung.</p>	<p>Während der Studiendauer erhielten die Patienten ihre bisherige AED Therapie weiter. Während der Studiendauer durfte die Dosis der bisherigen AEDs nicht verändert werden. Im Notfall konnten Patienten andere AEDs, einschließlich Diazepam und andere adäquate AEDs, als Notfall- Medikation erhalten. Die Einnahme weiterer Medikamente (inkl. frei verkäufliche Produkte) wurde dokumentiert. Die Einnahme von Präparaten, die das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Perampanel-Gruppe (2mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (4mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (8mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (12mg/Tag)	Vergleichs-Gruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere AEDs
				Tablette Ab Woche 6 bis zum Ende der Erhaltungs-Phase: Täglich 6 Tabletten mit 2mg Perampanel			induzieren, war nicht erlaubt.
Studie 305		Woche 1: Täglich 1 Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Plazebo-Tabletten Woche 2: Täglich 2 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 4 Plazebo-Tabletten Woche 3: Täglich 3 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 3 Plazebo-Tabletten Ab Woche 4 bis zum Ende der Erhaltungs-Phase :	Woche 1: Täglich 1Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Plazebo-Tabletten Woche 2: Täglich 2 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 4 Plazebo-Tabletten Woche 3: Täglich 3 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 3 Plazebo-Tabletten Woche 4: Täglich 4 Tabletten mit 2mg Perampanel	Titrationen-Phase und Erhaltungs-Phase: Täglich 6 Plazebo-Tabletten	Patienten nahmen ein, zwei oder maximal drei auf dem Markt befindliche AEDs, darunter maximal ein Enzym-induzierendes AED (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon). Früher eingenommene AEDs wurden dokumentiert, ebenso jede weitere medikamentöse Therapie der letzten 30 Tage vor der	Während der Studiendauer erhielten die Patienten ihre bisherige AED Therapie weiter. Während der Studiendauer durfte die Dosis der bisherigen AEDs nicht verändert werden. Im Notfall konnten Patienten andere AEDs, einschließlich Diazepam und andere adäquate AEDs, als Notfall-Medikation erhalten. Die Einnahme weiterer Medikamente (inkl.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Perampanel-Gruppe (2mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (4mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (8mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (12mg/Tag)	Vergleichs-Gruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere AEDs
			Täglich 4 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 2 Plazebo-Tabletten	plus 2 Plazebo-Tabletten Woche 5: Täglich 5 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 1 Plazebo-Tablette Ab Woche 6 bis zum Ende der Erhaltungs-Phase: Täglich 6 Tabletten mit 2mg Perampanel		Einverständniserklärung.	frei verkäufliche Produkte) wurde dokumentiert. Die Einnahme von Präparaten, die das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A induzieren, war nicht erlaubt.
Studie 306	Titrationen-Phase und Erhaltungs-Phase: Täglich 1Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Plazebo-Tabletten	Woche 1: Täglich 1 Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Plazebo-Tabletten Ab Woche 2 bis zum Ende der Erhaltungs-Phase: Täglich 2 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 4 Plazebo-Tabletten	Woche 1: Täglich 1 Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Plazebo-Tabletten Woche 2: Täglich 2 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 4 Plazebo-Tabletten Woche 3: Täglich 3 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 3 Plazebo-		Titrationen-Phase und Erhaltungs-Phase: Täglich 6 Plazebo-Tabletten	Patienten nahmen ein, zwei oder maximal drei auf dem Markt befindliche AEDs, darunter maximal ein Enzym-induzierendes AED (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon). Früher eingenommene AEDs wurden dokumentiert,	Während der Studiendauer erhielten die Patienten ihre bisherige AED Therapie weiter. Während der Studiendauer durfte die Dosis der bisherigen AEDs nicht verändert werden. Im Notfall konnten Patienten andere AEDs, einschließlich Diazepam und andere adäquate

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Perampanel-Gruppe (2mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (4mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (8mg/Tag)	Perampanel-Gruppe (12mg/Tag)	Vergleichs-Gruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere AEDs
			Tabletten Ab Woche 4 bis zum Ende der Erhaltungs-Phase: Täglich 4 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 2 Plazebo-Tabletten			ebenso jede weitere medikamentöse Therapie der letzten 30 Tage vor der Einverständniserklärung.	AEDs, als Notfall-Medikation erhalten. Die Einnahme weiterer Medikamente (inkl. frei verkäufliche Produkte) wurde dokumentiert. Die Einnahme von Präparaten, die das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A induzieren, war nicht erlaubt.

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; AED: engl. Antiepileptic Drug; AEDs: engl. Antiepileptic Drugs; CYP3A: Cytochrom-P3A

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N ^a	Alter in Jahre [MW] ^a	Geschlecht w / m [n (%)] ^a	Gewicht [MW (SD) in kg] ^a	Größe [MW (SD) in cm] ^a	BMI [MW (SD) in kg / m] ^a
Studie 304						
Perampanel 8mg/Tag	133	35,8	68 / 65 (51,1 / 48,9)	71,07 (17,953)	165,63 (9,024)	25,87 (5,507)
Perampanel 12mg/Tag	134	36,7	65 / 69 (48,5 / 51,5)	73,71 (18,745)	167,18 (9,975)	26,33 (6,185)
Plazebo	121	35,6	67 / 54 (55,4 / 44,6)	72,55 (20,535)	164,08 (11,209)	26,72 (6,169)
Studie 305						
Perampanel 8mg/Tag	129	36,7	64 / 65 (49,6 / 50,4)	72,00 (19,011)	167,43 (9,235)	25,57 (6,116)
Perampanel 12mg/Tag	121	35,5	71 / 50 (58,7 / 41,3)	71,90 (18,693)	166,26 (9,868)	25,70 (5,963)
Plazebo	136	34,4	65 / 71 (47,8 / 52,2)	71,64 (17,589)	168,26 (9,777)	25,17 (5,223)
Studie 306						
Perampanel 2mg/Tag	180	33,8	95 / 85 (52,8 / 47,2)	65,37 (16,173)	166,11 (9,208)	23,51 (4,584)
Perampanel 4mg/Tag	172	33,6	84 / 88 (48,8 / 51,2)	69,49 (17,210)	167,94 (11,185)	24,46 (4,745)
Perampanel 8mg/Tag	169	34,6	92 / 77 (54,4 / 45,6)	68,47 (16,284)	167,22 (10,188)	24,36 (4,896)
Plazebo	185	33,4	90 / 95 (48,6 / 51,4)	67,48 (15,982)	167,59 (10,082)	23,89 (4,741)

Studie Gruppe	N ^a	Herkunft* [n (%)] ^a	Zeit seit der Epilepsie-Diagnose in Monaten [MW (SD)] ^a	Ätiologie** [n (%)] ^a	Vermutete Lokalisation des epileptogenen Areal*** [n (%)] ^a
Studie 304					
Perampanel 8mg/Tag	133	115 (86,5) 6 (4,5) 1 (<1) 0 (0) 1 (<1) 4 (3,0) 0 (0) 6 (4,5)	282,8 (162,24)	14 (10,5) 10 (7,5) 3 (2,3) 1 (<1) 26 (19,5) 0 (0) 0 (0) 63 (47,4) 16 (12,0)	79 (59,4) 48 (36,1) 14 (10,5)
Perampanel 12mg/Tag	134	116 (86,6) 8 (6,0) 1 (<1) 0 (0) 1 (<1) 2 (1,5) 0 (0) 6 (4,5)	279,5 (172,44)	10 (7,5) 14 (10,4) 4 (3,0) 4 (3,0) 17 (12,7) 3 (2,2) 1 (<1) 63 (47,0) 18 (13,4)	81 (60,4) 49 (36,6) 19 (14,2)
Plazebo	121	103 (85,1) 13 (10,7) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	289,6 (154,37)	11 (9,1) 3 (2,5) 3 (2,5) 1 (<1) 21 (17,4) 1 (<1) 0	71 (58,7) 48 (39,7) 13 (10,7)

		5 (4,1)		58 (47,9) 23 (19,0)	
Studie 305					
Perampanel 8mg/Tag	129	107 (82,9) 2 (1,6) 14 (10,9) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 6 (4,7)	270,3 (163,36)	11 (8,5) 13 (10,1) 3 (2,3) 2 (1,6) 21 (16,3) 2 (1,6) 2 (1,6) 64 (49,6) 11 (8,5)	74 (57,4) 49 (38,0) 19 (14,7)
Perampanel 12mg/Tag	121	100 (82,6) 1 (<1) 16 (13,2) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 4 (3,3)	255,9 (158,64)	9 (7,4) 9 (7,4) 3 (2,5) 1 (<1) 20 (16,5) 3 (2,5) 1 (<1) 56 (46,3) 19 (15,7)	65 (53,7) 47 (38,8) 18 (14,9)
Plazebo	136	115 (84,6) 1 (<1) 12 (8,8) 0 (0) 0 (0) 1 (<1) 0 (0) 7 (5,1)	264,2 (155,30)	11 (8,1) 9 (6,6) 0 (0) 1 (<1) 21 (15,4) 2 (1,5) 1 (<1) 79 (58,1) 12 (8,8)	68 (50,0) 60 (44,1) 25 (18,4)

Studie 306					
Perampanel 2mg/Tag	180	119 (66,1) 0 (0) 35 (19,4) 0 (0) 25 (13,9) 0 (0) 0 (0) 1 (<1)	232,4 (145,20)	15 (8,3) 19 (10,6) 3 (1,7) 1 (<1) 29 (16,1) 6 (3,3) 1 (<1) 92 (51,1) 14 (7,8)	100 (55,6) 62 (34,4) 34 (18,9)
Perampanel 4mg/Tag	172	105 (61,0) 0 (0) 37 (21,5) 0 (0) 29 (16,9) 0 (0) 0 (0) 1 (<1)	236,9 (145,32)	14 (8,1) 19 (11,0) 2 (1,2) 1 (<1) 30 (17,4) 5 (2,9) 0 (0) 83 (48,3) 18 (10,5)	102 (59,3) 68 (39,5) 22 (12,8)
Perampanel 8mg/Tag	169	116 (68,6) 0 (0) 28 (16,6) 0 (0) 25 (14,8) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	239,4 (142,92)	18 (10,7) 16 (9,5) 3 (1,8) 4 (2,4) 29 (17,2) 2 (1,2) 1 (<1) 77 (45,6) 19 (11,2)	100 (59,2) 58 (34,3) 23 (13,6)
Plazebo	185	119 (64,3) 0 (0) 34 (18,4)	209,9 (128,10)	24 (13,0) 25 (13,5) 3 (1,6)	99 (53,5) 68 (36,8) 34 (18,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		0 (0) 31 (16,8) 0 (0) 0 (0) 1 (<1)		2 (1,1) 24 (13,0) 5 (2,7) 0 (0) 82 (44,3) 20 (10,8)		
*Herkunft: <ul style="list-style-type: none"> • Weiße • Schwarz oder Afro-Amerikaner • Asiaten • Japaner • Chinesen • Indianer oder Ureinwohner Alaskas • Ureinwohner Hawaiis oder andere Inselbewohner des Pazifikraums • Sonstige 		**Ätiologie: <ul style="list-style-type: none"> • Kopfverletzungen / Schädeltrauma • Infektion(en) des Zentralnervensystems • Epilepsie in der Familienanamnese • Schlaganfall • strukturelle Anomalien des Gehirns oder Fehlbildungen • vaskuläre Anomalien des Gehirns • Schlafstörungen • unbekannt • Sonstige 		*** Vermutete Lokalisation des epileptogenen Areals: <ul style="list-style-type: none"> • Temporallappen • extra-temporal • unklar 		

a Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im SAS, wenn nicht anders angegeben

b Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; MW: Mittelwert; SD: engl. Standard Deviation; w: weiblich; m: männlich; BMI: engl. Body-Mass-Index; SAS: engl. Safety Analysis Set;

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Studie 304 ist eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie, durchgeführt an 77 Studienorten in Argentinien, Kanada, Chile, Mexiko und den USA. In Parallelgruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel in Dosierungen von 8mg/Tag und 12mg/Tag vs. Plazebo untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber, die trotz Einnahme von bis zu drei verschiedenen AEDs in gleichbleibender Dosierung weiterhin fokale Anfällen hatten. Insgesamt wurden 390 Patienten randomisiert. Das angestrebte Verhältnis der Gruppeneinteilung betrug 1:1:1, so dass 133 Patienten in die 8mg/Tag Perampanel-Gruppe, 135 Patienten in die 12mg/Tag Perampanel-Gruppe und 122 Patienten in die Plazebo-Gruppe aufgenommen wurden. Die Randomisierung erfolgte in einem Blockverfahren über ein interaktives Sprachdialogsystem (IVRS), eine detailliertere Beschreibung des Zuteilungsverfahrens findet sich in Modul 5 (Ross Entwistle ClinPhone 2007).

Die Studie umfasste eine sechswöchige Prärandomisierungs-Phase, in der die Patienten die Anfallshäufigkeit dokumentierten. Nach der randomisierten Zuteilung in eine der drei Behandlungsgruppen mit Plazebo, 8mg/Tag oder 12mg/Tag Perampanel folgte eine sechswöchige Titrations-Phase und anschließend eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase, in der die Patienten einmal täglich abends vor dem Schlafen zusammen mit einer Mahlzeit bis zu sechs Tabletten der Studienmedikation nach folgendem Schema einnahmen:

- Perampanel 8mg/Tag: Täglich eine Tablette mit 2mg Perampanel fünf Plazebo-Tabletten (Woche eins); täglich zwei Tabletten mit 2mg Perampanel plus vier Plazebo-Tabletten (Woche zwei); täglich drei Tabletten mit 2mg Perampanel plus drei Plazebo-Tabletten (Woche drei); täglich vier Tabletten mit 2mg Perampanel plus zwei Plazebo-Tabletten (restliche Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase).
- Perampanel 12mg/Tag: Täglich eine Tablette mit 2mg Perampanel fünf Plazebo-Tabletten (Woche eins); täglich zwei Tabletten mit 2mg Perampanel plus vier Plazebo-Tabletten (Woche zwei); täglich drei Tabletten mit 2mg Perampanel plus drei Plazebo-Tabletten (Woche drei); täglich vier Tabletten mit 2mg Perampanel plus zwei Plazebo-Tabletten (Woche vier); täglich fünf Tabletten mit 2mg Perampanel plus eine Plazebo-Tablette (Woche fünf); täglich sechs Tabletten mit 2mg Perampanel (restliche Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase).
- Plazebo: Täglich sechs Plazebo-Tabletten (Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase).

Patienten, die frühzeitig aus der Doppelblind-Phase ausgeschlossen wurden oder die diese beendet hatten, nicht aber an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer vierwöchigen Nachbeobachtungs-Phase zu einem abschließenden Untersuchungstermin.

Primäre Endpunkte zum Wirksamkeitsnachweis waren die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zu dem Ausgangswert und die Responder-Rate, definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$. Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren vor allem die Art, Inzidenz und Schwere von UEs sowie die Häufigkeit von UEs, die zum Studienabbruch führten. Für die beiden o.g. primären Endpunkte, prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit und Responder-Rate, wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die Analyse des ersten primären Endpunkts, die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage, wurden die Anfallshäufigkeit pro 28 Tage zu Baseline und die prozentuale Veränderung pro 28 Tage während der Behandlung Rang-transformiert. Bei einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) der Rang-transformierten prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit dienten die Behandlung und die gepoolten Länder als Faktoren und der Rang-transformierte Ausgangswert der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage als Kovariate. Die primäre Maßzahl der Analyse war der Median, da die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit eine erwartete unregelmäßige Verteilung annahm. Zum besseren Vergleich der Behandlungseffekte zwischen den Behandlungsgruppen wurden der Hodges-Lehmann Schätzer und das dazugehörige 95%-KI für die Behandlungseffekte gebildet. Die Analyse der Responder-Rate erfolgte mittels eines für die gepoolten Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Außerdem wurde ein geschlossenes, sequentielles Testverfahren angewandt, um die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit, den sog. „family-wise type-I error“, bei den Analysen der primären Zielvariable für Mehrfachmessungen zu kontrollieren.

Die selben mathematische Vorgehensweisen wurde entsprechend auch zur Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und Anfällen mit sekundärer Generalisierung pro 28 Tage sowie der Responder-Rate von komplex-fokalen Anfällen und Anfällen mit sekundärer Generalisierung angewendet.

Zur Analyse des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde Fischer's exakter Test verwendet. Die Ergebnisse des QOLIE-31-P wurden anhand des ITT Analysis Set (ITT AS) ermittelt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse umfasst deskriptive Statistik, Auflistung, Korrelation und Balkendiagramme.

Die Analyse der Sicherheitsparameter erfolgte deskriptiv.

Als Datengrundlage für die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte dienten unterschiedliche Untersuchungskollektive. Das Full ITT Analysis Set (ITT FAS) beinhaltete alle randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Doppelblind-Phase vorlag. Das ITT AS umfasste alle randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und von denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs-Phase und aus der Doppelblind-Phase vorlagen. Für die Auswertung der sicherheitsbezogenen

Endpunkte wurden Daten des Safety Analysis Set (SAS) ausgewertet, d.h. alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Entsprechend den Empfehlungen der Behörden (European Medicines Agency 2009; European Medicines Agency 2010; Food and Drug Administration 2011) wurde insbesondere zur Untersuchung der primären Wirksamkeitsendpunkte das ITT FAS berücksichtigt.

Die erhobenen Daten wurden sowohl über die Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase als auch über die gesamte Doppelblind-Phase analysiert. Den Vorgaben der „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ der EMA folgend wurde der Fokus insbesondere bei der Analyse des primären Endpunktes Responder Rate auf die Daten aus der Erhaltungs-Phase gelegt (European Medicines Agency 2010). Dies wurde auch im wissenschaftlichen Beratungsgespräch am 13.11.2007 mit der EMA ausdrücklich gefordert. Mit dieser Vorgehensweise wird ein Einfluss der sich ändernden Dosierungen, wie es in der Titrations-Phase der Fall ist, auf die Einschätzung der Effektgrößen einer antiepileptischen Therapie verhindert. Bei der Bewertung der Daten über die Erhaltungs-Phase mit fixer Dosierung der Studienmedikation ist diese Einflussgröße nicht vorhanden (European Medicines Agency 2007; European Medicines Agency 2008).

Demgegenüber bestand die FDA für die von ihr als primären Endpunkt betrachtete mediane und mittlere Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs darauf, insbesondere die Daten der Doppelblind-Phase zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, die Auswertung mit einer größeren Datenmenge und höheren Patientenzahl durchführen zu können.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Studie 305 ist eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie, durchgeführt an 84 Studienorten in Australien, Österreich, Belgien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Indien, Israel, Italien, Niederlande, Russische Föderation, Südafrika, Schweden, Großbritannien und USA. In Parallelgruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel in Dosierungen von 8mg/Tag und 12mg/Tag vs. Plazebo untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber, die trotz Einnahme von bis zu drei verschiedenen AEDs in stabiler Dosierung weiterhin fokale Anfälle hatten. Insgesamt wurden 389 Patienten randomisiert. Das angestrebte Verhältnis der Gruppeneinteilung betrug 1:1:1, so dass 130 Patienten in die 8mg/Tag Perampanel-Gruppe, 121 Patienten in die 12mg/Tag Perampanel-Gruppe und 138 Patienten in die Plazebo-Gruppe aufgenommen wurden. Die Randomisierung erfolgte in einem Blockverfahren über ein IVRS, eine detailliertere Beschreibung des Zuteilungsverfahrens findet sich in Modul 5 (Ross Entwistle ClinPhone 2007).

Die Studie umfasste eine sechswöchige Prärandomisierungs-Phase, in der die Patienten die Anfallshäufigkeit dokumentierten. Nach der randomisierten Zuteilung in eine der drei

Behandlungsgruppen mit Plazebo, 8mg/Tag oder 12mg/Tag Perampanel folgte eine sechswöchige Titrations-Phase und anschließend eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase, in der die Patienten einmal täglich abends vor dem Schlafen zusammen mit einer Mahlzeit bis zu sechs Tabletten der Studienmedikation nach folgendem Schema einnahmen:

- Perampanel 8mg/Tag: Täglich eine Tablette mit 2mg Perampanel plus fünf Plazebo-Tabletten (Woche eins); täglich zwei Tabletten mit 2mg Perampanel plus vier Plazebo-Tabletten (Woche zwei); täglich drei Tabletten mit 2mg Perampanel plus drei Plazebo-Tabletten (Woche drei); täglich vier Tabletten mit 2mg Perampanel plus zwei Plazebo-Tabletten (restliche Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase).
- Perampanel 12mg/Tag: Täglich eine Tablette mit 2mg Perampanel plus fünf Plazebo-Tabletten (Woche eins); täglich zwei Tabletten mit 2mg Perampanel plus vier Plazebo-Tabletten (Woche zwei); täglich drei Tabletten mit 2mg Perampanel plus drei Plazebo-Tabletten (Woche drei); täglich vier Tabletten mit 2mg Perampanel plus zwei Plazebo-Tabletten (Woche vier); täglich fünf Tabletten mit 2mg Perampanel plus eine Plazebo-Tablette (Woche fünf); täglich sechs Tabletten mit 2mg Perampanel (restliche Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase).
- Plazebo: Täglich sechs Plazebo-Tabletten (Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase).

Patienten, die frühzeitig aus der Doppelblind-Phase ausgeschlossen wurden oder die diese beendet hatten, nicht aber an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer 4-wöchigen Nachbeobachtungs-Phase zu einem abschließenden Untersuchungstermin.

Primäre Endpunkte zum Wirksamkeitsnachweis waren die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zu dem Ausgangswert und die Responder-Rate, definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$. Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren vor allem die Art, Inzidenz und Schwere von UEs sowie die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs. Für die beiden o.g. primären Endpunkte wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die Analyse des ersten primären Endpunkts, die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage, wurden die Anfallshäufigkeit pro 28 Tage zu Baseline und die prozentuale Veränderung pro 28 Tage während der Behandlung Rang-transformiert. Bei einer ANCOVA der Rang-transformierten prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit, dienten die Behandlung und die gepoolten Länder als Faktoren und der Rang-transformierte Ausgangswert der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage als Kovariate. Die primäre Maßzahl der Analyse war der Median, da die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit eine erwartete unregelmäßige Verteilung annahm. Zum besseren Vergleich der Behandlungseffekte zwischen den Behandlungsgruppen wurden der Hodges-Lehmann Schätzer und das dazugehörige 95% KI für die Behandlungseffekte gebildet. Die Analyse der Responder-Rate erfolgte mittels eines für die gepoolten Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Außerdem wurde ein geschlossenes,

sequentielles Testverfahren angewandt, um die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit, den sog. „family-wise type-I error“, bei den Analysen der primären Zielvariable für Mehrfachmessungen zu kontrollieren.

Die selben mathematischen Vorgehensweisen wurden auch zur Analyse der medianen und mittleren prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und Anfällen mit sekundärer Generalisierung pro 28 Tage sowie der Responder-Rate von komplex-fokalen Anfällen und Anfällen mit sekundärer Generalisierung angewendet.

Zur Analyse des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde Fischer's exakter Test verwendet. Die Ergebnisse des QOLIE-31-P wurden anhand des ITT AS ermittelt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse umfasst deskriptive Statistik, Auflistung, Korrelation und Balkendiagramme.

Die Analyse der Sicherheitsparameter erfolgte deskriptiv.

Als Datengrundlage für die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte dienten unterschiedliche Untersuchungskollektive. Das ITT FAS beinhaltete alle randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Doppelblind-Phase vorlag. Das ITT AS umfasste alle randomisierte Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und von denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs-Phase und aus der Doppelblind-Phase vorlagen. Für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte wurden Daten des SAS ausgewertet, d.h. alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Entsprechend den Empfehlungen der Behörden (European Medicines Agency 2009; European Medicines Agency 2010; Food and Drug Administration 2011) wurde insbesondere zur Untersuchung der primären Wirksamkeitsendpunkte das ITT FAS berücksichtigt.

Die erhobenen Daten wurden sowohl über die Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase als auch über die gesamte Doppelblind-Phase analysiert. Den Vorgaben der „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ der EMA folgend wurde der Fokus insbesondere bei der Analyse des primären Endpunktes Responder Rate auf die Daten aus der Erhaltungs-Phase gelegt (European Medicines Agency 2010). Dies wurde auch im wissenschaftlichen Beratungsgespräch am 13.11.2007 mit der EMA ausdrücklich gefordert. Mit dieser Vorgehensweise wird ein Einfluss der sich ändernden Dosierungen wie es in der Titrations-Phase der Fall ist, auf die Einschätzung der Effektgrößen einer antiepileptischen Therapie verhindert. Bei der Bewertung der Daten über die Erhaltungs-Phase mit fixer Dosierung der Studienmedikation ist diese Einflussgröße nicht vorhanden (European Medicines Agency 2007; European Medicines Agency 2008).

Demgegenüber bestand die FDA für die von ihr als primären Endpunkt betrachtete mediane und mittlere Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs darauf, insbesondere die Daten der Doppelblind-Phase zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen hat den

Vorteil, die Auswertung mit einer größeren Datenmenge und höheren Patientenzahl durchführen zu können.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Studie 306 ist eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, multizentrische Phase III Studie, durchgeführt an 116 Studienorten in Australien, Bulgarien, China, Estland, Deutschland, Hong Kong, Indien, Italien, Korea, Lettland, Litauen, Malaysia, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russische Föderation, Serbien und Montenegro, Spanien, Tschechische Republik, Thailand, Taiwan, Ukraine und Ungarn. In Parallelgruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel in Dosierungen von 2mg/Tag, 4mg/Tag und 8mg/Tag vs. Plazebo untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber, die trotz Einnahme von bis zu drei verschiedenen AEDs in gleichbleibender Dosierung weiterhin fokale Anfälle hatten. Insgesamt wurden 712 Patienten randomisiert. Das angestrebte Verhältnis der Gruppenaufteilung betrug 1:1:1:1, so dass 180 Patienten in die 2mg/Tag Perampanel-Gruppe, 174 Patienten in die 4mg/Tag Perampanel-Gruppe, 171 Patienten in die 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und 187 Patienten in die Plazebo-Gruppe aufgenommen wurden. Die Randomisierung erfolgte in einem Blockverfahren über ein IVRS, eine detailliertere Beschreibung des Zuteilungsverfahrens findet sich in Modul 5 (Ross Entwistle ClinPhone 2007).

Die Studie umfasste eine sechswöchige Prärandomisierungs-Phase, in der die Patienten die Anfallshäufigkeit dokumentierten. Nach der randomisierten Zuteilung in eine der vier Behandlungsgruppen mit Plazebo, 2mg/Tag, 4mg/Tag oder 8mg/Tag Perampanel folgte eine sechswöchige Titrations-Phase und anschließend eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase, in der die Patienten einmal täglich abends vor dem Schlafen zusammen mit einer Mahlzeit bis zu sechs Tabletten der Studienmedikation nach folgendem Schema einnahmen:

- Perampanel 2mg/Tag: Täglich eine Tablette mit 2mg Perampanel plus fünf Plazebo-Tabletten (Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase).
- Perampanel 4mg/Tag: Täglich eine Tablette mit 2mg Perampanel plus fünf Plazebo-Tabletten (Woche eins); täglich zwei Tabletten mit 2mg Perampanel plus vier Plazebo-Tabletten (restliche Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase).
- Perampanel 8mg/Tag: Täglich eine Tablette mit 2mg Perampanel plus fünf Plazebo-Tabletten (Woche eins); täglich zwei Tabletten mit 2mg Perampanel plus vier Plazebo-Tabletten (Woche zwei); täglich drei Tabletten mit 2mg Perampanel plus drei Plazebo-Tabletten (Woche drei); täglich vier Tabletten mit 2mg Perampanel plus zwei Plazebo-Tabletten (restliche Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase).
- Plazebo: Täglich sechs Plazebo-Tabletten (Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase).

Patienten, die frühzeitig aus der Doppelblind-Phase ausgeschlossen wurden oder die diese beendet hatten, nicht aber an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer vierwöchigen Nachbeobachtungs-Phase zu einem abschließenden Untersuchungstermin.

Da Perampanel in der Dosierung 2mg/Tag gemäß Fachinformation nicht als Erhaltungsdosis verwendet wird besitzt diese Dosierung für das Dossier keine Relevanz. Dieser Behandlungsarm wird in den folgenden Ausführungen nicht weiter betrachtet.

Primäre Endpunkte zum Wirksamkeitsnachweis waren die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zu dem Ausgangswert und die Responder-Rate, definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$. Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren vor allem die Art, Inzidenz und Schwere von UEs sowie die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs. Für die beiden o.g. primären Endpunkte, prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit und Responder-Rate, wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die Analyse des ersten primären Endpunkts, die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage, wurden die Anfallshäufigkeit pro 28 Tage zu Baseline und die prozentuale Veränderung pro 28 Tage während der Behandlung Rang-transformiert. Bei einer ANCOVA der Rang-transformierten prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit, dienten die Behandlung und die gepoolten Länder als Faktoren und der Rang-transformierte Ausgangswert der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage als Kovariate. Die primäre Maßzahl der Analyse war der Median, da die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit eine erwartete unregelmäßige Verteilung annahm. Zum besseren Vergleich der Behandlungseffekte zwischen den Behandlungsgruppen wurden der Hodges-Lehmann Schätzer und das dazugehörige 95%-KI für die Behandlungseffekte gebildet. Die Analyse der Responder-Rate erfolgte mittels eines für die gepoolten Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Außerdem wurde ein geschlossenes, sequentielles Testverfahren angewandt, um die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit, den sog. „family-wise type-I error“ bei den Analysen der primären Zielvariable für Mehrfachmessungen zu kontrollieren.

Die selben mathematische Vorgehensweisen wurden auch zur Analyse der medianen und mittleren prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplexen fokalen Anfällen und Anfällen mit sekundärer Generalisierung pro 28 Tage sowie der Responder-Rate von komplex-fokalen Anfällen und Anfällen mit sekundärer Generalisierung angewendet.

Zur Analyse des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde Fischer's exakter Test verwendet. Die Ergebnisse des QOLIE-31-P wurden anhand des ITT AS ermittelt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse umfasst deskriptive Statistik, Auflistung, Korrelation und Balkendiagramme.

Die Analyse der Sicherheitsparameter erfolgte deskriptiv.

Als Datengrundlage für die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte dienten unterschiedliche Untersuchungskollektive. Das ITT FAS beinhaltete alle randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Doppelblind-Phase vorlag. Das ITT AS umfasste alle randomisierte Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und von denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs- und aus der Doppelblind-Phase vorlagen. Für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte wurden Daten des SAS ausgewertet, d.h. alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Entsprechend den Empfehlungen der Behörden (European Medicines Agency 2009; European Medicines Agency 2010; Food and Drug Administration 2011) wurde insbesondere zur Untersuchung der primären Wirksamkeitsendpunkte das ITT FAS berücksichtigt.

Die erhobenen Daten wurden sowohl über die Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase als auch über die gesamte Doppelblind-Phase analysiert. Den Vorgaben der „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ der EMA folgend wurde der Fokus insbesondere bei der Analyse des primären Endpunktes Responder Rate auf die Daten aus der Erhaltungs-Phase gelegt (European Medicines Agency 2010). Dies wurde auch im wissenschaftlichen Beratungsgespräch am 13.11.2007 mit der EMA ausdrücklich gefordert. Mit dieser Vorgehensweise wird ein Einfluss der sich ändernden Dosierungen, wie es in der Titrations-Phase der Fall ist, auf die Einschätzung der Effektgrößen einer antiepileptischen Therapie verhindert. Bei der Bewertung der Daten über die Erhaltungs-Phase mit fixer Dosierung der Studienmedikation ist diese Einflussgröße nicht vorhanden (European Medicines Agency 2007; European Medicines Agency 2008).

Demgegenüber bestand die FDA für die von ihr als primären Endpunkt betrachtete mediane und mittlere Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs darauf, insbesondere die Daten der Doppelblind-Phase zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, die Auswertung mit einer größeren Datenmenge und höheren Patientenzahl durchführen zu können.

Gepoolte Analyse

Stellt man Studiendesign, Studiendauer und Studienpopulationen (siehe Patientencharakteristika) nebeneinander, zeigt sich die Vergleichbarkeit dieser drei Studien. Aus diesem Grund wurden bereits in der „Integrated Summary of Efficacy (ISE)“ die Studiendaten für alle drei Studien 304, 305 und 306 gepoolt berücksichtigt und gepoolte Ergebnisse dargestellt (Eisai Ltd. 2011a). Im entsprechenden Abschnitt 1.3.5 des ISE heißt es: „Data from the three controlled Phase 3 studies, 306, 305, and 304, were pooled for analysis to assess the dose response for perampanel as adjunctive therapy, to evaluate the onset of efficacy, and to provide additional precision in estimating the treatment effects in various subgroups. The rationale for pooling these studies was based on identical study designs (only

doses tested differed) and similar study populations. The pooled efficacy analyses used the integrated Full ITT Analysis Set. Analysis methods for the evaluating efficacy used [using] integrated data from the controlled Phase 3 studies ...“.

Neuberechnung der Lebensqualität auf Basis der gepoolten Ergebnisse für die Studien 304 / 305 / 306

Bei ungefähr zwei Drittel der insgesamt 1.478 Teilnehmer der Studien 304, 305 und 306 im Alter von ≥ 16 Jahren bzw. ≥ 18 Jahren fanden zwei Befragungen statt: bei Beginn der Titrations-Phase (Woche 0/ Tag 0) und beim letzten Besuch während der Erhaltungs-Phase (Woche 19/ Tag 133) bzw. beim letzten Besuch der Patienten, die die Studie abbrachen. Dabei wurden mediane „Lebensqualität gesamt“ (engl. Overall QoL) zu Baseline berichtet: 60 in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und 66,25 in der 12mg/Tag Perampane-Gruppel in Studie 304, 50 in der 8mg/Tag Perampanel Gruppe und 55 in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe in Studie 305 und sowohl 55 in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe als auch 55 in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe in Studie 306 (siehe hierzu Tabelle 14.2.2.12.1 der CSRs der Studien 304, 305 und 306). Erste, ausschließlich deskriptive Analysen des QOLIE-31-P finden sich in den Abschnitten 11.4.1.3 der CSRs der Studien 304, 305 und 306.

Die weitere Analyse bezieht sich demgegenüber auf die Gesamtpopulation ohne die Teilnehmer mit 2mg/Tag Perampanel, d.h. 1.298 Patienten, und auf die Lamotrigin-Subpopulation, d.h. 373 Patienten mit Lamotrigin mit einem oder zwei AEDs plus Perampanel oder Plazebo. Sie hatte zum Ziel die Verbesserung der Lebensqualität durch Perampanel als Zusatztherapie zu bestimmen. Insgesamt sind für 959 Patienten Daten verfügbar.

Es wurde für die Ad-hoc Analysen angenommen, dass sich aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums von 19 Wochen und des Bezugs der QOLIE-31-P Fragen auf die Veränderungen innerhalb der letzten 4 Wochen auf Basis einer direkten Abschätzung (Behandlung \rightarrow Lebensqualität) keine Effekte zeigen lassen. Aus diesem Grund wurde ein mehrstufiges Modell angewandt (Behandlung \rightarrow Response \rightarrow Lebensqualität). Grundlage dafür war das sog. von Neumann-Morgenstern Nutzenpräferenzen-Modell von 1944 (siehe (Vind 2000)). Der Mediator „Response“ wird auf Basis eines multiplen linearen Regressionsmodells (SAS Inc. 9.1.3; Proc Reg) bestimmt. Die abhängige Variable dabei ist die „Prozentuale Veränderung zu Baseline“. Unabhängige Variablen sind „Grenzveränderung des QOLIE bei Respondern mit einem QOLIE < 50 zu Baseline“, „Grenzveränderung des QOLIE bei Respondern“ bzw. „Grenzveränderung des QOLIE bei 75%-Respondern“. Adjustierungsvariablen sind „Alter“ sowie „Studie 304, 305 und 306“. Die Grenze des QOLIE von 50 wurde deswegen gewählt, weil ca. 67% der Patienten einen QOLIE-31-P Gesamtscore von weniger als 50 aufwiesen.

Im nächsten Schritt wurde für alle 7 Subskalen des QOLIE-31-P („Lebensqualität insgesamt“, „Sorgen wegen der Anfälle“, „geistige Aktivität“, „Gefühlszustand (Stimmung)“,

„Energie/Müdigkeit“, „Tägliche Aktivitäten“, „Auswirkungen des Medikaments“) der Erwartungsnutzen, auch Neumann-Morgenstern-Nutzenfunktion genannt, bestimmt, um die Gesamtverbesserung der Lebensqualität abzuschätzen. Dieser Erwartungsnutzen ist das gewogene Mittel aus den Nutzen in den möglichen Zuständen, d.h. der jeweils in der jeweiligen Situation eintretende Nutzen, $u(z_i)$ (hier: die Verbesserung des QOLIE-31-P Scores der jeweiligen Kategorien aufgrund von einer Anfallsreduktion $\geq 50\%$ bzw. auch $\geq 75\%$) wird mit der Eintrittswahrscheinlichkeit (hier: Anteil Patienten in Gesamtpopulation bzw. Lamotrigin-Subpopulation, die Anfallsreduktion $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ erreichen) der Situation gewichtet, ist diese doch zugleich die Eintrittswahrscheinlichkeit für das Auftreten des jeweiligen Nutzens:

$$V(z) = E[u(z)] = \sum_{i=1}^N p_i \cdot u(z_i)$$

V: Erwartungsnutzenfunktion über die Zustandsvariable z; E[u(z)]: Erwartungsnutzen-funktion über die Zustandsvariable z; i: Anzahl der Zustände z;

p: Wahrscheinlichkeit für den jeweiligen Zustand; u(z_i): Nutzenfunktion über die Zustände z.

Näheres zur Berechnung lässt sich bei Vind (2000) - Gleichungen 41 und 49 – finden (Vind 2000).

Statistisch ergibt sich, dass sich die Erwartungsnutzen der Perampanel-Gruppen von Placebo statistisch signifikant ($p < 0,05$) unterscheiden, wenn sich sowohl die Responder-Raten statistisch signifikant ($p < 0,05$) unterscheiden und ebenso die Grenzveränderung der jeweiligen QOLIE-31-P Kategorie bei 50%- bzw. 75%-Respondern statistisch signifikant ($p < 0,05$) ist.

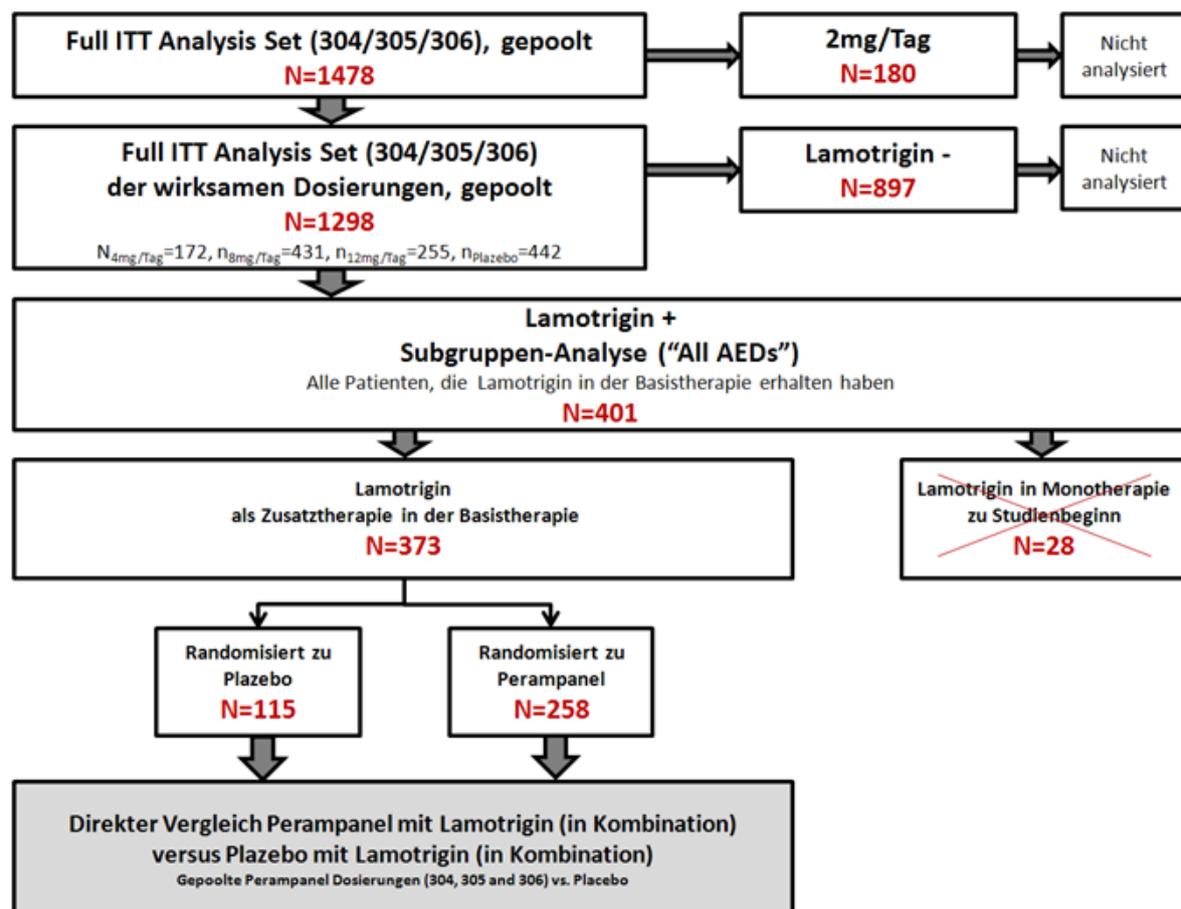
Die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien werden zum Nachweis des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie herangezogen.

Um den Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren erbringen zu können, muss aus der bestehenden Studienpopulation eine post-hoc definierte Teilpopulation gebildet werden. Diese enthält nur jene Patienten der Zulassungsstudien 304, 305 und 306, die Lamotrigin als Zusatztherapie in der Basistherapie, d.h. zu Baseline, hatten, wie seitens des G-BA im Beratungsgespräch am 08.05.2012 erläutert wurde. Da ein Vergleich gegen Lamotrigin als Monotherapie nicht dem Anwendungsgebiet von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren entsprechen würde und weiterhin gemäß der Aussage des G-BA aufgrund des Anwendungsgebiets von Perampanel als Zusatztherapie nicht zielführend ist (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a), werden zusätzlich zu den Patienten, die kein

Lamotrigin erhalten haben, auch jene mit Lamotrigin als Monotherapie in der Basistherapie ausgeschlossen.

Wenn in folgenden Abschnitten des Dossiers von Lamotrigin-Subpopulation gesprochen wird, geht dies zurück auf o.g. Ausschlussverfahren.

Das genaue Vorgehen des Ausschlusses von Studienteilnehmern entsprechend der Fragestellung des G-BA kann aus der folgenden Abbildung entnommen werden. Allerdings sei darauf hingewiesen, dass sich die Darstellung nur auf die gepoolte Studienpopulation (Studie 304, 305 und 306 gepoolt) bezieht.



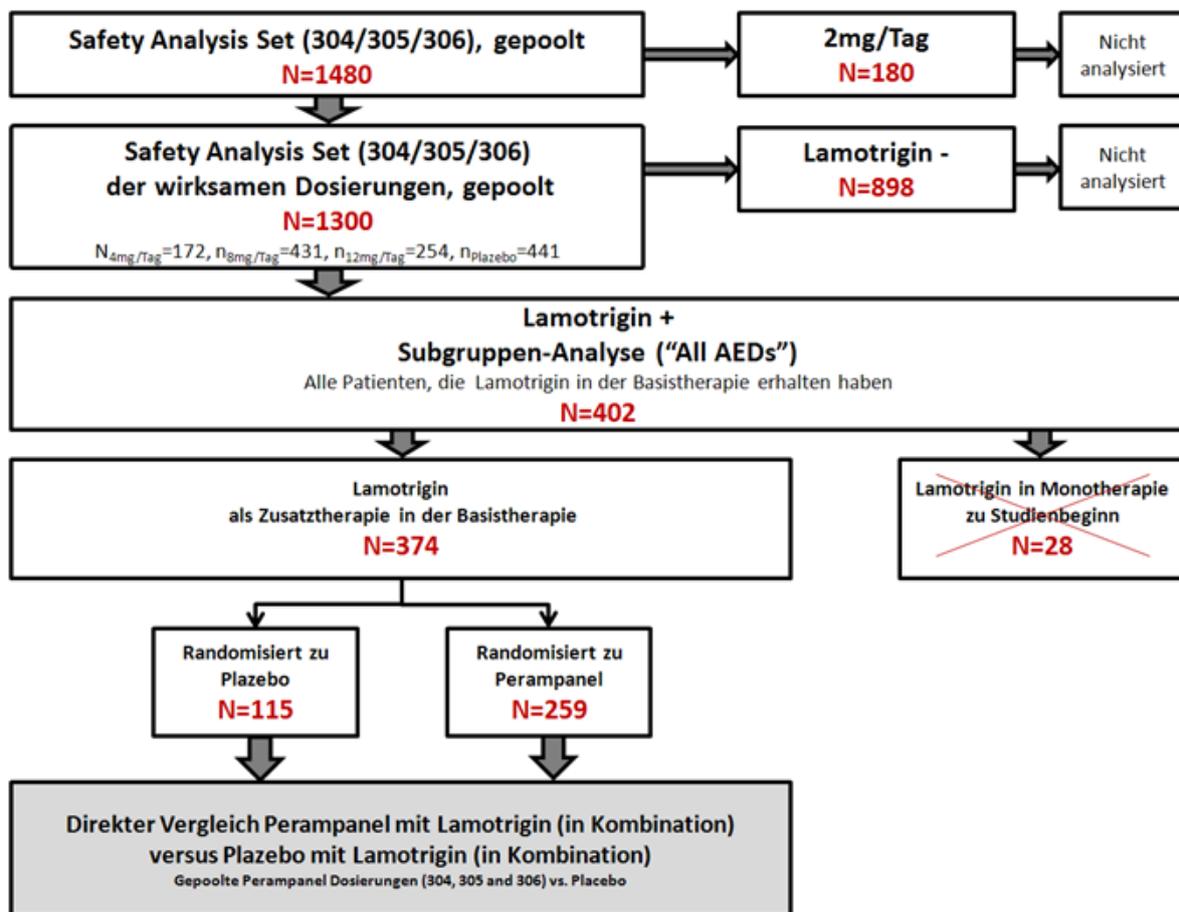
Quelle: Tabelle: t_ds_all

Abbildung 4: Post-hoc Subgruppe der Patienten mit einer Basistherapie, die Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthält, zur Analyse der Wirksamkeitsendpunkte

Um die Lamotrigin-Subpopulation für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte von Perampanel als Zusatztherapie zu bilden wird vom ITT-FAS (n=1478) der jeweiligen Studien ausgegangen.

In einem ersten Schritt werden die Patienten identifiziert, die Perampanel in einer 2mg/Tag Dosierung erhalten haben (n=180). Diese werden von der weiteren Betrachtung

ausgeschlossen, weil diese Dosierung unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, d.h. keine nachweislich wirksame Dosierung von Perampanel darstellt, und in der klinischen Realität nur zur Eintitrierung eingesetzt werden wird. Danach werden diejenigen Teilnehmer herausgefiltert, die Lamotrigin in der Basistherapie hatten (n=401). Diese Subpopulation wird anschließend um jene bereinigt, die Lamotrigin als Monotherapie erhalten hatten (n=28). Damit bilden 373 Teilnehmer die post-hoc definierte Lamotrigin-Subpopulation ab. Von diesen erhielten 258 Patienten Perampanel in Tagesdosierungen von 4mg, 8mg oder 12mg und 115 Patienten Placebo.



Quelle: Tabelle: t_ds_all

Abbildung 5: Post-hoc Subgruppe der Patienten mit einer Basistherapie, die Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthält, zur Analyse der Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte

Um die Lamotrigin-Subpopulation für die Analyse der Sicherheitsendpunkte von Perampanel als Zusatztherapie zu bilden wird vom SAS (n=1480) der jeweiligen Studien ausgegangen.

In einem ersten Schritt werden die Patienten identifiziert, die Perampanel in einer 2mg/Tag Dosierung erhalten haben (n=180). Diese werden von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen, weil diese Dosierung unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für

Perampanel liegt, d.h. keine nachweislich wirksame Dosierung von Perampanel darstellt, und in der klinischen Realität nur zur Eintitrierung eingesetzt werden wird. Danach werden diejenigen Teilnehmer herausgefiltert, die Lamotrigin in der Basistherapie erhielten (n=402). Diese Subpopulation wird anschließend um jene bereinigt, die Lamotrigin als Monotherapie erhalten hatten (n=28). Damit bilden 374 Teilnehmer die post-hoc definierte Lamotrigin-Subpopulation ab. Von diesen erhielten 259 Patienten Perampanel in Tagesdosierungen von 4mg, 8mg oder 12mg und 115 Patienten Plazebo.

Wie bereits mehrmals angemerkt werden in diesem Dossier bzw. in diesem Modul die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien einerseits für die gesamte Studienpopulation zum Nachweis des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie dargelegt und andererseits werden post-hoc Analysen auf Grundlage der Lamotrigin-Subpopulation sowie sowohl ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher als auch ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher, welcher für die Heterogenität zwischen den Studien korrigiert, zum Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren im Vergleich zu Lamotrigin als Zusatztherapie durchgeführt.

Die Patientencharakteristika für die Lamotrigin-Subpopulation der Studien 304, 305 und 306, stellen sich wie folgt dar:

Tabelle 4-F: Charakterisierung der post-hoc Lamotrigin-Subpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N ^a	Alter in Jahre [MW] ^a	Geschlecht w / m [n (%)] ^a	Gewicht [MW (SD) in kg] ^a	Größe [MW (SD) in cm] ^a	BMI [MW (SD) in kg / m] ^a
Studie 304						
Perampanel 8mg/Tag	37	34,7	20 / 17 (54,1 / 45,9)	71,94 (17,086)	167,25 (9,169)	25,43 (4,735)
Perampanel 12mg/Tag	34	35,2	20 / 14 (58,8 / 41,2)	72,55 (17,675)	169,63 (11,112)	25,07 (5,257)
Plazebo	29	38,6	16 / 13 (55,2 / 44,8)	78,06 (22,059)	165,82 (10,658)	28,14 (6,475)
Studie 305						
Perampanel 8mg/Tag	39	37,4	21 / 18 (53,8 / 46,2)	78,46 (22,763)	170,36 (8,749)	26,92 (7,221)
Perampanel 12mg/Tag	27	36,2	18 / 9 (66,7 / 33,3)	73,59 (21,015)	166,50 (9,091)	26,31 (6,343)
Plazebo	32	36,1	14 / 18 (43,8 / 56,3)	73,92 (19,124)	169,39 (9,591)	25,52 (5,314)
Studie 306						
Perampanel 4mg/Tag	61	31,6	29 / 32 (47,5 / 52,5)	70,22 (16,229)	166,85 (11,208)	25,08 (4,484)
Perampanel 8mg/Tag	61	34,4	34 / 27 (55,7 / 44,3)	70,82 (14,829)	168,71 (9,012)	24,88 (4,999)
Plazebo	54	36,0	30 / 24 (55,6 / 44,4)	67,24 (12,865)	166,31 (11,185)	24,22 (3,502)

Studie Gruppe	N ^a	Herkunft* [n (%)] ^a	Zeit seit der Epilepsie-Diagnose in Monaten [MW (SD)] ^a	Ätiologie** [n (%)] ^a	Vermutete Lokalisation des epileptogenen Areal ^{***} [n (%)] ^a
Studie 304					
Perampanel 8mg/Tag	37	34 (91,9) 1 (2,7) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 1 (2,7) 0 (0) 1 (2,7)	287,6 (151,37)	6 (16,2) 0 0 0 6 (16,2) 0 0 22 (59,5) 3 (8,1)	18 (48,6) 16 (43,2) 5 (13,5)
Perampanel 12mg/Tag	34	30 (88,2) 2 (5,9) 1 (2,9) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 1 (2,9)	263,8 (149,20)	2 (5,9) 6 (17,6) 0 1 (2,9) 5 (14,7) 1 (2,9) 0 17 (50,0) 2 (5,9)	21 (61,8) 18 (52,9) 2 (5,9)
Plazebo	29	24 (82,8) 4 (13,8) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	300,6 (156,69)	5 (17,2) 0 0 0 2 (6,9) 0 0	19 (65,5) 7 (24,1) 5 (17,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		1 (3,4)		17 (58,6) 5 (17,2)	
Studie 305					
Perampanel 8mg/Tag	39	35 (89,7) 0 (0) 2 (5,1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 2 (5,1)	243,6 (133,57)	4 (10,3) 1 (2,6) 2 (5,1) 1 (2,6) 5 (12,8) 1 (2,6) 0 22 (56,4) 3 (7,7)	23 (59,0) 17 (43,6) 5 (12,8)
Perampanel 12mg/Tag	27	25 (92,6) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 2 (7,4)	247,4 (130,97)	3 (11,1) 1 (3,7) 0 1 (3,7) 6 (22,2) 0 0 12 (44,4) 4 (14,8)	15 (55,6) 13 (48,1) 1 (3,7)
Plazebo	32	30 (93,8) 0 (0) 1 (3,1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 1 (3,1)	261,3 (147,19)	2 (6,3) 1 (3,1) 0 0 6 (18,8) 1 (3,1) 0 20 (62,5) 2 (6,3)	18 (56,3) 13 (40,6) 5 (15,6)

Studie 306					
Perampanel 4mg/Tag	61	39 (63,9) 0 (0) 13 (21,3) 0 (0) 8 (13,1) 0 (0) 01 (0) 1 (1,6)	224,4 (146,20)	6 (9,8) 9 (14,8) 2 (3,3) 0 10 (16,4) 1 (1,6) 0 24 (39,3) 9 (14,8)	31 (50,8) 32 (52,5) 7 (11,5)
Perampanel 8mg/Tag	61	48 (78,7) 0 (0) 5 (8,2) 0 (0) 8 (13,1) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	237,3 (144,35)	5 (8,2) 7 (11,5) 0 3 (4,9) 14 (23,0) 0 0 23 (37,7) 9 (14,8)	33 (54,1) 23 (37,7) 11 (18,0)
Plazebo	54	37 (68,5) 0 (0) 9 (16,7) 0 (0) 8 (14,8) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	230,9 (128,78)	7 (13,0) 7 (13,0) 0 0 7 (13,0) 1 (1,9) 0 26 (48,1) 6 (11,1)	28 (51,9) 18 (33,3) 12 (22,2)
*Herkunft:		**Ätiologie:		*** Vermutete Lokalisation des epileptogenen Areals:	
• Weiße		• Kopfverletzungen / Schädeltrauma			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- | | | |
|--|---|------------------|
| • Schwarz oder Afro-Amerikaner | • Infektion(en) des Zentralnervensystems | • Temporallappen |
| • Asiaten | • Epilepsie in der Familienanamnese | • extra-temporal |
| • Japaner | • Schlaganfall | • unklar |
| • Chinesen | • strukturelle Anomalien des Gehirns oder Fehlbildungen | |
| • Indianer oder Ureinwohner Alaskas | • vaskuläre Anomalien des Gehirns | |
| • Ureinwohner Hawaiis oder andere Inselbewohner des Pazifikraums | • Schlafstörungen | |
| • Sonstige | • unbekannt | |
| | • Sonstige | |

a Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im SAS, wenn nicht anders angegeben

b Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; MW: Mittelwert; SD: engl. Standard Deviation; w: weiblich; m: männlich; BMI: engl. Body-Mass-Index; SAS: engl. Safety Analysis Set;

Quellen: Daten aus Source Table 86, 87, 999.3 (Eisai 2012)

4.3.1.3. Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Studie 304	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die jeweilige Gesamtpopulation der Studien:

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Bei Studie 304 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosierung. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte mit Hilfe eines IVRS. Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und/ oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Bei Studie 305 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosierung. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung erfolgte mit Hilfe eines IVRS. Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und/ oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Bei Studie 306 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosierung. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenteilung erfolgte mit Hilfe eines IVRS. Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und/ oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.4. Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)	Mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)
Studie 304	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 305	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 306	ja	ja	ja	ja	ja

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	QOLIE-31-P	75%-Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase))	Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	Gesamtmortalität
Studie 304	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 305	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 306	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag	Unerwünschte Ereignisse: Schwindel
Studie 304	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 305	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 306	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz	Unerwünschte Ereignisse: Ataxie	Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit	Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen	Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen
Studie 304	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 305	ja	ja	ja	ja	ja
Studie 306	ja	ja	ja	ja	ja

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Unerwünschte Ereignisse: Diplopie	Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen	Unerwünschte Ereignisse: Stürze	Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten
Studie 304	ja	ja	ja	ja
Studie 305	ja	ja	ja	ja
Studie 306	ja	ja	ja	ja

Studie	Unerwünschte Ereignisse: Aggression
Studie 304	ja
Studie 305	ja
Studie 306	ja

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire

4.3.1.4.1. Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

4.3.1.4.1.1. Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Operationalisierung der Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)):

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs), ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 305	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs), ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 306	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs), ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=133; Plazebo: n=121) nach Vorgabe der EMA berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121; Plazebo: n=136) nach Vorgabe der EMA berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf

sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169, Plazebo: n=184) nach Vorgabe der EMA berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-12: Ergebnisse für die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Plazebo ^d
Studie 304									
Perampanel 8mg/Tag	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	133	50	37,6	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	1,42	0,98; 2,06	0,0760
Perampanel 12mg/Tag		133	48	36,1			1,36	0,94; 1,98	0,0914
Plazebo		121	32	26,4					
Studie 305									
Perampanel 8mg/Tag	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	129	43	33,3	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	2,27	1,41; 3,64	0,0018
Perampanel 12mg/Tag		121	41	33,9			2,30	1,43; 3,71	0,0006
Plazebo		136	20	14,7					

Studie 306									
Perampanel 4mg/Tag	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	172	49	28,5	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	1,59	1,08; 2,34	0,0132
Perampanel 8mg/Tag		169	59	34,9			1,95	1,34; 2,82	0,0003
Plazebo		184	33	17,9					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: p-Wert wurde über einen für gepoolte Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel Test bestimmt

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial ggü: gegenüber; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c) Daten aus Source Table 84.1 (Eisai 2012)

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (37,6%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (36,1%) behandelten Gruppen, als für die Plazebo-Gruppe (26,4%). Das adjustierte Relative Risiko (RR) beträgt 1,42 [95%-KI: 0,98; 2,06] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,36 [95%-KI: 0,94; 1,98] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei 0,0760 bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel und 0,0914 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (33,3%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (33,9%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (14,7%). Das adjustierte RR beträgt 2,27 [95%-KI: 1,41; 3,64] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 2,30 [95%-KI: 1,43; 3,71] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei 0,0018 bei Behandlung mit 8mg/Tag und bei 0,0006 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (28,5%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (34,9%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (17,9%). Das RR beträgt 1,59 [95%-KI: 1,08; 2,34] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,95 [95%-KI: 1,34; 2,82] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0132 und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0003. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Ergebnisse für die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Plazebo ^d
gepoolte Studien 304 / 305 / 306									
Perampanel 4mg/Tag	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	172	49	28,5	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	1,48	1,09; 2,00	0,0131
Perampanel 8mg/Tag		431	152	35,3			1,83	1,45; 2,30	<0,0001
Perampanel 12mg/Tag		254	89	35,0			1,82	1,41; 2,34	<0,0001
Plazebo		441	85	19,3					
Perampanel, alle Dosierungen		857	290	33,8			1,76	1,42; 2,17	<0,0001

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: p-Wert wurde über einen für gepoolte Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel Test bestimmt

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial ggü: gegenüber; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward; ISE: engl. Integrated summary of efficacy

Quellen: ISE (Eisai Ltd. 2011b); Daten aus Source Table 84.1 (Eisai 2012)

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) war in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe höher (28,5%) als in der Plazebo-Gruppe (19,3%). Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,48 [95%-KI: 1,09; 2,00]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0131.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Einzelstudien 304, 305 und 306, da die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (35,3%) gegenüber Plazebo (19,3%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,83 [95%-KI: 1,45; 2,30]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei $<0,0001$.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304 und 305, da die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe (35,0%) gegenüber Plazebo (19,3%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,82 [95%-KI: 1,41; 2,34]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei $<0,0001$.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel zu einer höheren Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) (33,8%) gegenüber Plazebo führt (19,3%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,76 [95%-KI: 1,42; 2,17]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel in den Dosierungen 4mg/Tag bis 12 mg/Tag bei $<0,0001$.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14: Ergebnisse für die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Placebo ^d
Studie 304									
Perampanel 8mg/Tag	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	37	14	37,8	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	1,57	0,73; 3,37	0,2924
Perampanel 12mg/Tag		33	11	33,3			1,38	0,62; 3,09	0,5763
Placebo		29	7	24,1					
Studie 305									
Perampanel 8mg/Tag	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	39	13	33,3	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	3,56	1,11; 11,40	0,0221
Perampanel 12mg/Tag		27	7	25,9			2,77	0,79 ; 9,67	0,1620
Placebo		32	3	9,4					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 306									
Perampanel 4mg/Tag	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	61	19	31,1	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	2,40	1,10; 5,27	0,0255
Perampanel 8mg/Tag		61	19	31,1			2,40	1,10 5,27	0,0255
Plazebo		54	7	13,0					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: p-Wert wurde über einen für gepoolte Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel Test bestimmt

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl Intention To Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 84.4 (Eisai 2012)

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (37,8%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (33,3%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (24,1%). Das RR betrug 1,57 [95%-KI: 0,73; 3,37] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,38 [95%-KI: 0,62; 3,09] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,2924 und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,4763.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (33,3%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (25,9%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (9,4%). Das RR betrug 3,56 [95%-KI: 1,11; 11,40] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 2,77 [95%-KI: 0,79; 9,67] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0221 und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,1620.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (31,1%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (31,1%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (13,0%). Das RR betrug 2,40 [95%-KI: 1,10; 5,27] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 2,40 [95%-KI: 1,10; 5,27] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0255 und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0255. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel, 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-15: Ergebnisse für die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Plazebo ^d
gepoolte Studien 304 / 305 / 306									
Perampanel 4mg/Tag	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	61	19	31,1	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	2,11	1,18; 3,75	0,0175
Perampanel 8mg/Tag		137	46	33,6			2,27	1,38; 3,74	0,0007
Perampanel 12mg/Tag		60	18	30,0			2,03	1,13; 3,64	0,0274
Plazebo		115	17	14,8					
Perampanel, alle Dosierungen		258	83	32,2			2,18	1,36; 3,49	0,0004

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: p-Wert wurde über einen für gepoolte Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel Test bestimmt

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward

Quellen: ISE (Eisai Ltd. 2011b); Daten aus Source Table 84.4 (Eisai 2012)

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in der Lamotrigin-Subpopulation war in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe höher (31,1%) als in der Placebo-Gruppe (14,8%). Das dazugehörige RR für Perampanel 4mg/Tag vs. Placebo betrug 2,11 [95%-KI: 1,18; 3,75]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0175.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in der Lamotrigin-Subpopulation der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (33,6%) gegenüber Placebo (14,8%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Placebo betrug 2,27 [95%-KI: 1,38; 3,74]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0007.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304 und 305, da die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in der Lamotrigin-Subpopulation der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe (30,0%) gegenüber Placebo (14,8%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 12mg/Tag vs. Placebo betrug 2,03 [95%-KI: 1,13; 3,64]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,0274.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel zu einer höheren Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in der Lamotrigin-Subpopulation (32,2%) gegenüber Placebo führt (14,8%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 2,18 [95%-KI: 1,36; 3,49]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel bei 0,0004.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=1,48; 95%-KI: 1,09; 2,00; p=0,0131; 8mg/Tag: RR=1,83; 95%-KI: 1,45; 2,30; p<0,0001; 12mg/Tag: RR=1,82; 95%-KI: 1,41; 2,34; p<0,0001) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis

einschließlich 12mg/Tag) (RR=1,76; 95%-KI: 1,42; 2,17; $p < 0,0001$) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Responder-Rate erreichte bei einer Tagesdosis von 8mg Perampanel maximal 35,3%.

- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern. Unabhängig von der Tagesdosierung bewirkt die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie von bis zu drei AEDs eine signifikant höhere Responder-Rate bei Epilepsiepatienten mit Anfällen fokalen Ursprungs als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit bis zu drei AEDs.
- Bei der Betrachtung der gepoolten Studien 304, 305 und 306 der Lamotrigin-Subpopulation (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) zeigte sich, dass unter Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=2,11; 95%-KI: 1,18; 3,75; $p=0,0175$; 8mg/Tag: RR=2,27, 95%-KI: 1,38; 3,74; $p=0,0007$; 12mg/Tag: RR=2,03; 95%-KI: 1,13; 3,64; $p=0,0274$) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=2,18; 95%-KI: 1,36; 3,49; $p=0,0004$) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe. Die maximale Responder-Rate lag mit 33,6% bei 8mg/Tag Perampanel.
- Für den Zusatznutzen von Perampanel lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie aus Lamotrigin und bis zu zwei weiteren AEDs unabhängig von der Tagesdosierung eine signifikant höhere Responder-Rate bei Patienten mit Anfällen fokalen Ursprungs bewirkt als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit Lamotrigin und einem oder zwei anderen AEDs.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.2. Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 305	Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 306	Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage, ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=133, Plazebo: n=121) nach Vorgabe der EMA berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121; Plazebo: n=136) nach Vorgabe der EMA berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169, Plazebo: n=184) nach Vorgabe der EMA berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der gesamten Studienpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-18: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Behandlungsunterschied						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Median zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Median für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungsart und -kollektiv						
Studie 304													
Perampanel 8mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage	133	35,45	94,037	14,34	-24,12	50,081	-26,34	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-13,53	-26,17; -1,94	0,0261
Perampanel 12mg/Tag		133	41,38	109,546	12,00	-17,60	83,195	-34,49			-14,20	-25,03; -2,73	0,0158
Plazebo		121	26,76	32,232	13,66	-5,10	65,417	-20,95					
Studie 305													
Perampanel 8mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage	129	37,59	80,940	13,02	-21,43	48,258	-30,52	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-19,10	-29,17; -8,45	0,0008
Perampanel 12mg/Tag		121	42,29	94,788	13,69	1,08	129,422	-17,57			-13,69	-25,20; -2,26	0,0105
Plazebo		136	32,03	52,717	11,79	1,01	66,587	-9,72					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 306													
Perampanel 4mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufig- keit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage	172	62,56	354,872	10,02	-14,33	66,977	-23,33	ITT FAS – Doppelbl ind- Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges- Leh- mann)	-13,71	-23,31; - 4,50	0,0026
Perampanel 8mg/Tag		169	32,61	73,127	10,93	-20,86	60,937	-30,80			-20,13	-29,66; - 10,43	<0.000 1
Plazebo		184	23,94	50,541	9,33	0,82	67,438	-10,69					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber, SD: Standardabweichung; ITT: Intention To Treat; LOCF: Last-observation-carried-forward

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305, CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -26,34% und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei -34,49%. Die Verringerung war in beiden Fällen größer als bei Behandlung mit Plazebo (-20,95%). Dabei beträgt die mediane Differenz zwischen 8mg/Tag Perampanel und Plazebo -13,53% [95%-KI: -26,17; 1,94] und die mediane Differenz zwischen 12mg/Tag Perampanel und Plazebo -14,20% [95%-KI: -25,03; -2,73]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 8mg/Tag bzw. 12mg/Tag Perampanel lag bei 0,0261 bzw. 0,0158 nach Rang-transformierter Kovarianz-Analyse (ANCOVA).

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -30,52% und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei -17,57%. Die Verringerung war in beiden Fällen größer als bei der Behandlung mit Plazebo (-9,72%). Die mediane Differenz zu Plazebo beträgt für 8mg/Tag Perampanel -19,10% [95%-KI: -29,17; -8,45] und für 12mg/Tag Perampanel -13,69% [95%-KI: -25,20; -2,26]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 8mg/Tag bzw. 12mg/Tag Perampanel lag bei 0,0008 bzw. 0,0105 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei -23,33% und bei der Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -30,80%. Die Verminderung war in beiden Fällen größer als bei Behandlung mit Plazebo (-10,69%). Die mediane Differenz zu Plazebo beträgt für 4mg/Tag Perampanel -13,71% [95%-KI: -23,31; -4,50] und für 8mg/Tag Perampanel -20,13% [95%-KI: -29,66; -10,43]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 4mg/Tag oder 8mg/Tag Perampanel lag bei 0,0026 und <0,0001 nach Rang-transformierter ANCOVA. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-19: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a							Behandlungsunterschied				
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Median zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Median für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert		
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306													
Perampanel 4mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage	172	62,56	354,872	10,02	-14,33	66,977	-23,33	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-12,16	-20,07; -4,58	0,0019
Perampanel 8mg/Tag		431	34,98	82,209	12,21	-22,04	54,000	-28,76			-17,92	-24,10; -11,84	<0.0001
Perampanel 12mg/Tag		254	41,81	102,581	12,98	-8,70	107,904	-27,18			-15,82	-23,02; -8,70	<0.0001
Plazebo		441	27,21	47,012	11,07	-0,74	66,530	-12,77					
Perampanel, alle Dosierungen		857	42,54	178,247	11,79	-16,54	76,398	-26,47			-16,13	-21,42; -10,91	<0.0001

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber, SD: engl. Standard Deviation; ITT: engl. Intention To Treat; LOCF: engl. Last-observation-carried-forward

Quellen: ISE (Eisai Ltd. 2011b); Daten aus Source Table 68.1 und 80.1 (Eisai 2012)

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Die mediane Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs wurde in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage beträgt für 4mg/Tag Perampanel -23,33%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 4mg/Tag Perampanel -12,16% [95%-KI: -20,07; -4,58]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 4mg/Tag Perampanel lag bei 0,0019 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da die mediane Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert gegenüber Placebo stärker gesenkt wird. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage beträgt für 8mg/Tag Perampanel -28,76%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 8mg/Tag Perampanel -17,92% [95%-KI: -24,10; -11,84]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 8mg/Tag Perampanel lag bei <0,0001 nach Rang-transformierter Kovarianz-Analyse (ANCOVA).

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 305 und 306, da die mediane Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert gegenüber Placebo stärker gesenkt wird. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage in der Doppelblind-Phase beträgt für 12mg/Tag Perampanel -27,18%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 12mg/Tag Perampanel -15,82% [95%-KI: -23,02; -8,70]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 12mg/Tag Perampanel lag bei <0,0001 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel die mediane Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage in der Doppelblind-Phase gegenüber Placebo stärker senkt. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage in der Doppelblind-Phase beträgt für Perampanel -26,47%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für Perampanel -16,13 [95%-KI: -21,42; -10,91]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und Perampanel lag bei <0,0001 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Behandlungsunterschied						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Median zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Median für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungsart und -kollektiv						
Studie 304													
Perampanel 8mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage	37	27,98	34,113	19,80	-27,87	42,784	-22,27	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-10,22	-35,28; 8,64	0,2249
Perampanel 12mg/Tag		33	61,51	186,154	15,08	-24,62	40,232	-34,49			-13,70	-30,13; 8,02	0,2682
Plazebo		29	19,68	25,455	10,24	-11,68	45,732	-16,42					
Studie 305													
Perampanel 8mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage	39	60,65	134,516	16,39	-27,37	36,144	-32,72	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-22,23	-38,28; -5,36	0,0160
Perampanel 12mg/Tag		27	61,89	125,311	20,19	4,62	110,461	-20,23			-6,48	-30,46; 19,77	0,3624
Plazebo		32	20,65	39,860	10,15	-8,79	30,760	-9,72					

Studie 306													
Perampanel 4mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufig- keit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage	61	47,79	138,778	10,93	-16,70	53,667	-21,32	ITT FAS – Doppelbl ind- Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges- Leh- mann)	-15,54	-32,15; 0,40	0,0232
Perampanel 8mg/Tag		61	30,08	58,084	11,61	-18,08	65,824	-26,20			-20,07	-34,66; - 5,28	0,0072
Plazebo		54	23,32	37,252	8,40	-1,11	46,958	-7,33					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber, SD: engl. Standard Deviation; ITT: engl. Intention To Treat; LOCF: engl. Last-observation-carried-forward

Quellen: Daten aus Source Table 61 und 68.2 (Eisai 2012)

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -22,27% und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei -34,49%. Die Verringerung war in beiden Fällen größer als bei der Behandlung mit Plazebo (-16,42%). Dabei beträgt die mediane Differenz zwischen 8mg/Tag Perampanel und Plazebo -10,22% [95%-KI: -35,28; 8,64] und die mediane Differenz zwischen 12mg/Tag Perampanel und Plazebo -13,70 [95%-KI: -30,13; 8,02]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 8mg/Tag bzw. 12mg/Tag Perampanel lag bei 0,2249 bzw. 0,2682 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -32,72% und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei -20,23%. Die Verringerung war in beiden Fällen größer als bei der Behandlung mit Plazebo (-9,72%). Die mediane Differenz zu Plazebo beträgt für 8mg/Tag Perampanel -22,23% [95%-KI: -38,28; -5,36] und für 12mg/Tag Perampanel -6,48 [95%-KI: -30,46; 19,77]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 8mg/Tag bzw. 12mg/Tag Perampanel lag bei 0,0160 bzw. 0,3624 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei -21,32% und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -26,20%. Die Verminderung war in beiden Fällen größer als bei der Behandlung mit Plazebo (-7,33%). Die mediane Differenz zu Plazebo beträgt für 4mg/Tag Perampanel -15,54% [95%-KI: -32,15; 0,40] und für 8mg/Tag Perampanel -20,07% [95%-KI: -34,66; -5,28]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 4mg/Tag bzw. 8mg/Tag Perampanel lag bei 0,0232 bzw. 0,0072 nach Rang-transformierter ANCOVA. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die

Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a							Behandlungsunterschied				
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Median zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Median für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert		
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306													
Perampanel 4mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage	61	47,79	138,778	10,93	-16,70	53,667	-21,32	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-12,44	-25,61; 0,39	0,0274
Perampanel 8mg/Tag		1137	38,22	83,993	14,33	-23,37	52,761	-26,20			-18,55	-28,29; -8,82	0,0001
Perampanel 12mg/Tag		60	61,68	160,359	18,00	-11,46	80,437	-31,16			-14,74	-27,39; -0,60	0,0196
Plazebo		115	21,66	35,199	9,80	-5,91	42,637	-11,37					
Perampanel, alle Dosierungen		258	45,94	119,263	14,34	-19,02	60,461	-26,22			-16,30	-25,30; -7,49	0,0005

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber, SD: engl. Standard Deviation; ITT FAS: engl. Full Intention To Treat Analysis Set; LOCF: Last Observation-Carried Forward

Quellen: Daten aus Source Table 61 und 68.2 (Eisai 2012)

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Die mediane Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage wurde in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage in der Doppelblind-Phase beträgt für 4mg/Tag Perampanel -21,32%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 4mg/Tag Perampanel -12,44% [95%-KI: -25,61; 0,39]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 4mg/Tag Perampanel lag bei 0,0274 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da die mediane Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert gegenüber Placebo stärker gesenkt wird. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage in der Doppelblind-Phase beträgt für 8mg/Tag Perampanel -26,20%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 8mg/Tag Perampanel -18,55% [95%-KI: -28,29; -8,83]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 8mg/Tag Perampanel lag bei 0,0001 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 305 und 306, da die mediane Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert gegenüber Placebo stärker gesenkt wird. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage in der Doppelblind-Phase beträgt für 12mg/Tag Perampanel -31,16%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 12mg/Tag Perampanel -14,74% [95%-KI: -27,39; -0,60]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 12mg/Tag Perampanel lag bei 0,0196 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel die mediane Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation in der Doppelblind-Phase gegenüber Placebo stärker senkt. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage in der Doppelblind-Phase beträgt für Perampanel -26,22%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für Perampanel -16,30% [95%-KI: -25,30; -7,49]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und Perampanel lag bei 0,0005 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Zusammenfassung der Ergebnisse für mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)

- Die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306 für die Gesamtpopulation zeigen für alle Tagesdosierungen von Perampanel (4mg, 8mg und 12mg) signifikante mediane Unterschiede in der Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs gegenüber Plazebo.
- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) im Vergleich zu Plazebo Anfälle fokalen Ursprungs pro 28 Tage statistisch signifikant reduziert. Die mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Plazebo war bei der 8mg/Tag Dosierung im Vergleich zu den beiden anderen Dosierungen von Perampanel am höchsten und betrug -17,92% (95%-KI: -24,10; -11,84; $p < 0,0001$). Für die gepoolten Dosierungen ergab sich eine mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Plazebo von -16,13% (95%-KI: -21,42; -10,91; $p < 0,0001$).
- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern. Unabhängig von der Tagesdosierung bewirkt die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie von bis zu drei AEDs eine signifikant höhere mediane Reduktion der Anfälle fokalen Ursprungs als Plazebo. Perampanel ist in allen Dosierungen signifikant überlegen gegenüber Plazebo.
- Die Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) ergab, dass aufgrund der post-hoc definierten Gruppenbestimmung die statistische Power der Einzelstudien 304, 305 und 306 für valide Aussagen nicht ausreichend ist. Dies betrifft vor allem die Studien 304 und 305, deren Stichprobengröße bei 98 bzw. 99 Teilnehmern lag.
- Die Betrachtung der Lamotrigin-Subgruppe (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) im Vergleich zu Plazebo Anfälle fokalen Ursprungs pro 28 Tage statistisch signifikant reduziert. Die mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Plazebo war bei der 8mg/Tag Dosierung im Vergleich zu den beiden anderen Dosierungen von Perampanel am höchsten und betrug -18,55% (95%-KI: -28,29; -8,82; $p = 0,0001$). Für die gepoolten Dosierungen ergab sich eine mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Plazebo von -16,30% (95%-KI: -25,30; -7,49; $p = 0,0005$).

- Für den Zusatznutzen von Perampanel lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie aus Lamotrigin und bis zu zwei weiteren AEDs unabhängig von der Tagesdosierung eine signifikant höhere mediane Reduktion der Anfälle fokalen Ursprungs bewirkt als Lamotrigin als Zusatztherapie mit bis zu zwei weiteren AEDs.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.3. Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung der medianen und mittleren prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 305	Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 306	Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage, ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=133; Plazebo: n=121) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit komplex-fokalen Anfällen und alle Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 120 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 120 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 110 mit Plazebo behandelte Patienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121; Plazebo: n=136) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit komplex-fokalen Anfällen und alle Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 119 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 113 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 126 mit Plazebo behandelte Patienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich

keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=184) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit komplex-fokalen Anfällen und alle Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 167 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 157 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 154 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 169 mit Plazebo behandelte Patienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Ziel-kriteriums	N ^a	Studienbeginn						Behandlungsunterschied				
			Mittelwert zu inkl. SD ^b	Median zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Median für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert		
Studie 304													
Perampanel 8mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der	120	18,69	30,790	8,20	-30,06	47,979	-33,03	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-20,37	-33,16; -7,74	0,0020
Perampanel 12mg/Tag	Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und	120	23,45	51,050	9,68	-14,36	115,039	-33,06			-17,90	-30,31; -4,67	0,0081
Plazebo	sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	110	18,03	24,391	9,45	-1,66	84,079	-17,88					
Studie 305													
Perampanel 8mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der	119	22,80	64,111	7,51	-14,77	115,195	-32,72	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-23,07	-34,80; -10,55	0,0007
Perampanel 12mg/Tag	Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und	113	29,13	72,861	10,18	2,40	135,470	-21,89			-17,45	-29,27; -5,70	0,0045
Plazebo	sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	126	21,89	36,334	8,20	-2,31	59,312	-8,05					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 306													
Perampanel 4mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex- fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	157	20,54	39,935	7,51	-14,37	85,359	-31,18	ITT FAS – Doppelbl ind- Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges- Leh mann)	-14,40	-25,08; -3,50	0,0070
Perampanel 8mg/Tag		154	16,71	28,897	7,70	-20,13	82,241	-38,69			-19,32	-29,79; -8,63	0,0005
Plazebo		169	15,07	45,438	6,15	-5,08	75,260	-17,36					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber, SD: engl. Standard Deviation; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 68.1 (Eisai 2012)

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -33,03% und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei -33,06%. Die Verringerung war in beiden Fällen größer als bei Behandlung mit Plazebo (-17,88%). Dabei beträgt die mediane Differenz zwischen 8mg/Tag Perampanel und Plazebo -20,37% [95%-KI: -33,16; -7,74] und die mediane Differenz zwischen 12mg/Tag Perampanel und Plazebo -17,90% [95%-KI: -30,31; -4,67]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 8mg/Tag bzw. 12mg/Tag Perampanel lag bei 0,0020 bzw. 0,0081 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -32,72% und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei -21,89%. Die Verringerung war in beiden Fällen größer als bei Behandlung mit Plazebo (-8,05%). Die mediane Differenz zu Plazebo beträgt für 8mg/Tag Perampanel -23,07% [95%-KI: -34,80; -10,55] und für 12mg/Tag Perampanel -17,45% [95%-KI: -29,27; -5,70]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 8mg/Tag bzw. 12mg/Tag Perampanel lag bei 0.0007 bzw. 0.0045 nach Rang-transformierter Kovarianz-Analyse (ANCOVA).

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei -31,18% und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -38,69%. Die Verminderung war in beiden Fällen größer als bei Behandlung mit Plazebo (-17,36%). Die mediane Differenz zu Plazebo beträgt für 4mg/Tag Perampanel -14,40% [95%-KI: -25,08; -3,50] und für 8mg/Tag Perampanel -19,32% [95%-KI: -29,79; -8,63]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 4mg/Tag oder 8mg/Tag Perampanel lag bei 0,0070, und 0,0005 nach Rang-transformierter ANCOVA. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Dosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die

Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Therapie	Definition des Zielkriteriums	N ^a							Behandlungsunterschied				
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Median zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Median für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert		
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306													
Perampanel 4mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	157	20,54	39,935	7,51	-14,37	85,395	-31,18	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-17,13	-25,89; -8,00	0,0012
Perampanel 8mg/Tag		393	19,16	43,098	8,00	-21,54	85,849	-35,59			-20,87	-27,68; -14,02	<0.0001
Perampanel 12mg/Tag		233	26,20	62,512	9,80	-6,23	125,372	-28,56			-16,06	-23,99; -8,02	<0.0001
Plazebo		405	18,00	37,893	7,81	-3,29	73,168	-13,85					
Perampanel, alle Dosierungen		783	21,53	49,174	8,20	-15,55	99,280	-33,55			-18,71	-24,56; -12,74	<0.0001

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber, SD: engl. Standard Deviation; ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward

Quellen: ISE (Eisai Ltd. 2011b); Daten aus Source Table 68.1 und 80.3 (Eisai 2012)

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage wurde in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe. Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für 4mg/Tag Perampanel -31,18%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 4mg/Tag Perampanel -17,13% [95%-KI: -25,89; -8,00]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 4mg/Tag Perampanel lag bei 0,0012 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert gegenüber Placebo stärker gesenkt wurde. Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für 8mg/Tag Perampanel -35,59%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 8mg/Tag Perampanel -20,87% [95%-KI: -27,68; -14,02]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 8mg/Tag Perampanel lag bei <0,0001 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 305 und 306, da die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tagedes ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert gegenüber Placebo stärker gesenkt wird. Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für 12mg/Tag Perampanel -28,56%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 12mg/Tag Perampanel -16,06% [95%-KI: -23,99; -8,02]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 12mg/Tag Perampanel lag bei <0,0001 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel die mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage in der Doppelblind-Phase gegenüber Placebo stärker senkt. Die mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage in der Doppelblind-Phase beträgt für Perampanel – 33,55%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für Perampanel – 18,71% [95%-KI: -24,56; -12,74]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und Perampanel lag bei <0,0001 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Therapie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b						Behandlungsunterschied				
			Mittelwert zu Studienbeginn	Median zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Median für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert		
Studie 304													
Perampanel 8mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	34	19,07	35,323	6,30	-31,43	45,010	-26,72	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-17,18	-43,66; 9,89	0,2166
Perampanel 12mg/Tag		28	30,02	73,297	9,45	-17,55	90,191	-36,91			-19,32	-41,14; 5,76	0,1499
Plazebo		26	17,59	26,368	9,11	-10,09	48,165	-13,74					
Studie 305													
Perampanel 8mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	34	41,28	114,034	7,85	-35,19	36,570	-42,80	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-32,09	-50,12; -12,75	0,0013
Perampanel 12mg/Tag		25	37,81	81,937	14,34	4,30	121,290	-28,64			-16,46	-40,38; 13,70	0,0926
Plazebo		32	17,07	38,920	8,20	-5,96	35,453	-7,69					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 306													
Perampanel 4mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale	54	24,35	41,751	8,10	-13,36	89,019	-41,11	ITT FAS – Doppelbl ind- Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges- Leh- mann)	-19,21	-37,82; 1,41	0,0212
Perampanel 8mg/Tag	Änderung der Gesamthäufigke it von komplex-	56	16,30	24,791	8,20	-22,45	91,243	-35,88			-22,81	-38,20; -6,56	0,0065
Plazebo	fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage Generalisierung pro 28 TageAnfälle	50	10,92	12,166	6,15	-6,98	50,505	-17,48					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber, SD: engl. Standard Deviation; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward

Quellen: Daten aus Source Table 63 und 68.2 (Eisai 2012)

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -26,72% und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei -36,91%. Die Verringerung war in beiden Fällen größer als bei Behandlung mit Placebo (-13,74%). Dabei beträgt die mediane Differenz zwischen 8mg/Tag Perampanel und Placebo -17,18% [95%-KI: -44,66; 9,89] und die mediane Differenz zwischen 12mg/Tag Perampanel und Placebo -19,32% [95%-KI: -41,14; 5,76]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 8mg/Tag bzw. 12mg/Tag Perampanel lag bei 0,2166 bzw. 0,1499 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -42,80% und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei -28,64%. Die Verringerung war in beiden Fällen größer als bei Behandlung mit Placebo (-7,69%). Die mediane Differenz zu Placebo beträgt für 8mg/Tag Perampanel -32,09% [95%-KI: -50,12; -12,75] und für 12mg/Tag Perampanel -16,46% [95%-KI: -40,38; -13,70]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 8mg/Tag bzw. 12mg/Tag Perampanel lag bei 0,0013 bzw. 0,0926 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei -41,11% und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -35,88%. Die Verminderung war in beiden Fällen größer als bei Behandlung mit Placebo (-17,48%). Die mediane Differenz zu Placebo beträgt für 4mg/Tag Perampanel -19,21% [95%-KI: -37,82; 1,41] und für 8mg/Tag Perampanel -22,81% [95%-KI: -38,20; -6,56]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 4mg/Tag oder 8mg/Tag Perampanel lag bei 0,0212, und 0,0065 nach Rang-transformierter ANCOVA. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Therapie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Behandlungsunterschied						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Median zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Median für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungsart und -kollektiv						
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306													
Perampanel 4mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	54	24,35	41,751	8,10	-13,36	89,019	-41,11	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-20,70	-36,20; -3,59	0,0048
Perampanel 8mg/Tag		124	23,91	64,920	7,61	-28,41	68,238	-35,88			<0.0001		
Perampanel 12mg/Tag		53	33,69	76,835	9,56	-7,24	105,522	-31,82			0,0100		
Plazebo		108	14,35	26,064	8,20	-7,43	45,571	-11,48					
Perampanel, alle Dosierungen		231	26,26	63,300	8,20	-20,03	83,184	-35,59			-22,00	-31,83; -11,86	<0.0001

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber, SD: engl. Standard Deviation; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward

Quellen: Daten aus Source Table 63 und 68.2 (Eisai 2012)

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage wurde in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe. Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für 4mg/Tag Perampanel -41,11%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 4mg/Tag Perampanel -20,70% [95%-KI: -36,20; -3,60]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 4mg/Tag Perampanel lag bei 0,0048 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert gegenüber Placebo stärker gesenkt wird. Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für 8mg/Tag Perampanel -35,88%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 8mg/Tag Perampanel -24,24% [95%-KI: -35,16; -13,72]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 8mg/Tag Perampanel lag bei <0,0001 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 305 und 306, da die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert gegenüber Placebo stärker gesenkt wird. Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für 12mg/Tag Perampanel -31,82%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 12mg/Tag Perampanel -17,24% [95%-KI: -32,09; -1,63]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 12mg/Tag Perampanel lag bei 0,0100 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation in der Doppelblind-Phase gegenüber Placebo stärker senkt. Die mediane Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für Perampanel -35,59%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für Perampanel -22,00% [95%-KI: -31,83; -11,86]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und Perampanel lag bei <0,0001 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)

- Die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306 für die Gesamtpopulation zeigen für alle Tagesdosierungen von Perampanel (4mg, 8mg und 12mg) signifikante mediane Unterschiede in der Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs gegenüber Placebo.
- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) im Vergleich zu Placebo von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage statistisch signifikant reduziert. Die mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Placebo war bei der 8mg/Tag Dosierung im Vergleich zu den beiden anderen Dosierungen von Perampanel am höchsten und betrug -20,87% (95%-KI: -27,68; -14,02; $p < 0,0001$). Für die gepoolten Dosierungen ergab sich eine mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Placebo von -18,71% (95%-KI: -24,56; -12,74; $p < 0,0001$).
- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern. Unabhängig von der Tagesdosierung bewirkt die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie von bis zu drei AEDs eine signifikant höhere mediane Reduktion von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen bei Epilepsiepatienten als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit bis zu drei AEDs.
- Die Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) ergab, dass aufgrund der post-hoc definierten Gruppenbestimmung die statistische Power der Einzelstudien 304, 305 und 306 für valide Aussagen nicht ausreichend ist. Dies betrifft vor allem die Studien 304 und 305, deren Stichprobengröße bei 88 bzw. 91 Teilnehmern lag.
- Die Betrachtung der der Lamotrigin-Subgruppe (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) im Vergleich zu Placebo von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage statistisch signifikant reduziert. Die mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Placebo war bei der 8mg/Tag Perampanel Dosierung im Vergleich zu den beiden anderen Dosierungen von Perampanel am höchsten und betrug -24,24% (95%-KI: -35,16; -13,72; $p < 0,0001$). Für die gepoolten Dosierungen ergab sich eine mediane

Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Placebo von -22,00% (95%-KI: -31,83; -11,86; $p < 0,0001$).

- Zusätzlich ist anzumerken, dass die Reduktion sowohl gegenüber Studienbeginn als auch die Differenz gegenüber Placebo in allen Dosierungen stärker ausfällt, als bei der Betrachtung der Gesamthäufigkeit der Anfälle fokalen Ursprungs.
- Für den Zusatznutzen von Perampanel lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie von bis zu drei AEDs unabhängig von der Tagesdosierung eine signifikant höhere mediane Reduktion von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen bewirkt als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit Lamotrigin und einem oder zwei anderen AEDs.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.4. Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 305	Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 306	Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage, ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=133; Plazebo: n=121) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 51 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 52 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 56 mit Plazebo behandelte Patienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121; Plazebo: n=136) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 44 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 43 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 48 mit Plazebo behandelte Patienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das

Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=184) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 67 mit 2mg/Tag Perampanel behandelten Patienten, 71 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 62 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 69 mit Plazebo behandelte Patienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b		Median zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b		Median für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
			Maß	Schätzer		95%-Konfidenzintervall	p-Wert						
Studie 304													
Perampanel 8mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	51	8,35	14,709	3,41	-52,91	46,479	-61,11	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-43,35	-72,57; -23,55	<0,0001
Perampanel 12mg/Tag		52	9,89	20,046	4,10	-41,78	82,772	-75,38			-41,26	-72,18; -20,71	<0,0001
Plazebo		56	7,33	11,782	4,05	56,30	295,242	-14,19					
Studie 305													
Perampanel 8mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	44	7,55	23,580	3,41	-34,02	91,121	-51,95	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-46,06	-67,19; -20,32	0,0002
Perampanel 12mg/Tag		43	12,23	23,659	3,82	-35,49	50,801	-47,44			-33,08	-59,65; -9,14	0,0113
Plazebo		48	15,31	32,717	3,54	14,49	100,891	-6,71					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 306													
Perampanel 4mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufig- keit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	71	7,45	17,016	3,70	-27,41	105,80 2	-48,62	ITT FAS – Doppelbl ind- Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges- Leh- mann)	-10,66	-29,32; 7,07	0,3222
Perampanel 8mg/Tag		62	4,07	3,682	2,73	-37,35	88,292	-69,17			-19,9	-41,45; - 1,39	0,0570
Plazebo		69	4,93	5,972	3,41	-9,43	128,01 7	-35,77					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

ggü: gegenüber, SD: engl. Standard Deviation; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last-observation-carried-forward; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 68.1 (Eisai 2012)

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -61,11% und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei -75,38%. Die Verringerung war in beiden Fällen größer als bei Behandlung mit Plazebo (-14,19%). Dabei beträgt die mediane Differenz zwischen 8mg/Tag Perampanel und Plazebo -43,35% [95%-KI: -72,57; -23,55] und die mediane Differenz zwischen 12mg/Tag Perampanel und Plazebo -41,26% [95%-KI: -72,18; -20,71]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 8mg/Tag und 12mg/Tag Perampanel lag jeweils bei <0,0001 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -51,95% und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei -47,44%. Die Verringerung war in beiden Fällen größer als bei Behandlung mit Plazebo (-6,71%). Die mediane Differenz zu Plazebo beträgt für 8mg/Tag Perampanel -46,06% [95%-KI: -67,19; -20,32] und für 12mg/Tag Perampanel -33,08% [95%-KI: -59,65; -9,14]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 8mg/Tag bzw. 12mg/Tag Perampanel lag bei 0,0002 bzw. 0,0113 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundäre generalisierten Anfällen pro 28 Tage des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei -48,62% und bei Behandlung mit 8mg Perampanel bei -69,17%. Die Verminderung war in beiden Fällen größer als bei Behandlung mit Plazebo (-35,77%). Die mediane Differenz zu Plazebo beträgt für 4mg/Tag Perampanel -10,66% [95%-KI: -29,32; 7,07] und für 8mg/Tag Perampanel -19,90% [95%-KI: -41,45; -1,39]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 4mg/Tag oder 8mg/Tag Perampanel lag bei 0,3222 und 0,0570 nach Rang-transformierter ANCOVA. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Therapie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Behandlungsunterschied						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Median zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Median für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungsart und -kollektiv						
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306													
Perampanel 4mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	71	7,45	17,016	3,70	-27,41	105,802	-48,62	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-24,97	-40,94; -8,19	0,0023
Perampanel 8mg/Tag		157	6,43	15,221	3,41	-41,47	78,067	-62,88			<0.0001		
Perampanel 12mg/Tag		95	10,95	21,668	4,10	-38,93	69,858	-53,33			<0.0001		
Plazebo		173	8,59	19,222	3,68	18,48	194,722	-19,42					
Perampanel, alle Dosierungen		323	7,99	17,779	3,41	-37,63	82,713	-58,16			-30,83	-41,59; -19,98	<0.0001

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

ggü: gegenüber, SD: engl. Standard Deviation; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last-observation-carried-forward; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Quellen: ISE (Eisai Ltd. 2011b); Daten aus Source Table 68.1 und 80.2 (Eisai 2012)

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Die mediane Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen wurde in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für 4mg/Tag Perampanel -48,62%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 4mg/Tag Perampanel -24,97% [95%-KI: -40,94; -8,19]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 4mg/Tag Perampanel lag bei 0,0023 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da die mediane Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert gegenüber Placebo stärker gesenkt wird. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für 8mg/Tag Perampanel -62,88%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 8mg/Tag Perampanel -34,35% [95%-KI: -48,45; -21,96]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 8mg/Tag Perampanel lag bei <0,0001 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 305 und 306, da die mediane Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert gegenüber Placebo stärker gesenkt wird. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für 12mg/Tag Perampanel -53,33%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 12mg/Tag Perampanel -29,32% [95%-KI: -44,70; -14,11]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 12mg/Tag Perampanel lag bei <0,0001 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel die mediane Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage in der Doppelblind-Phase gegenüber Placebo stärker senkt. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für Perampanel -58,16%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für Perampanel -30,83% [95%-KI: -41,59; -19,98]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und Perampanel lag bei <0,0001 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Therapie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b						Behandlungsunterschied				
			Mittelwert zu Studienbeginn	Median zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Median für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert		
Studie 304													
Perampanel 8mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	10	8,86	13,350	3,03	-45,66	49,652	-43,94	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-44,39	-111,69; 8,05	0,1255
Perampanel 12mg/Tag		13	5,73	5,537	4,10	-17,04	145,006	-84,01			-74,46	-100,33; 11,60	0,0743
Plazebo		9	5,55	4,134	6,83	20,58	100,173	-4,44					
Studie 305													
Perampanel 8mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	15	3,44	2,411	2,60	-3,39	118,221	-41,43	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-28,46	-79,88; 26,72	0,3032
Perampanel 12mg/Tag		9	17,47	30,023	2,21	-57,19	46,611	-67,69			-56,63	-116,71; -6,79	0,0213
Plazebo		14	4,02	2,986	2,89	12,00	82,156	5,04					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 306													
Perampanel 4mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufig- keit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	24	8,47	20,713	4,10	-49,53	51,810	-63,11	ITT FAS – Doppelbl ind- Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges- Leh- mann)	-9,16	-43,01; 18,96	0,2362
Perampanel 8mg/Tag		24	3,04	2,930	2,18	-45,41	73,214	-70,31			-13,25	-45,93; 11,34	0,4131
Plazebo		19	5,19	7,179	3,41	-40,86	46,975	-51,19					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

ggü: gegenüber, SD: engl. Standard Deviation; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: Last-observation-carried-forward; RCT: Randomized Controlled Trial

Quellen: Daten aus Source Table 62 und 68.2 (Eisai 2012)

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -43,94% und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei -84,01%. Die Verringerung war in beiden Fällen größer als bei Behandlung mit Plazebo (-4,44%). Dabei beträgt die mediane Differenz zwischen 8mg/Tag Perampanel und Plazebo -44,39% [95%-KI: -111,69; 8,05] und die mediane Differenz zwischen 12mg/Tag Perampanel und Plazebo -74,46% [95%-KI: -100,33; 11,60]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 8mg/Tag bzw. 12mg/Tag Perampanel lag bei 0,1255 bzw. 0,0743 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -41,43% und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei -67,69%. Die Verringerung war in beiden Fällen größer als bei Behandlung mit Plazebo (+5,04%). Die mediane Differenz zu Plazebo beträgt für 8mg/Tag Perampanel -28,46% [95%-KI: -79,88; 26,72] und für 12mg/Tag Perampanel -56,63% [95%-KI: -116,72; -6,79]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 8mg/Tag bzw. 12mg/Tag Perampanel lag bei 0,3032 bzw. 0,0213 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert lag bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei -63,11% und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei -70,31%. Die Verminderung war in beiden Fällen größer als bei Behandlung mit Plazebo (-51,19%). Die mediane Differenz zu Plazebo beträgt für 4mg/Tag Perampanel -9,16% [95%-KI: -43,01; 18,96] und für 8mg/Tag Perampanel -13,25% [95%-KI: -45,93; 11,34]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Plazebo und 4mg/Tag oder 8mg/Tag Perampanel lag bei 0,2362, und 0,4131 nach Rang-transformierter ANCOVA. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Therapie	Definition des Zielkriteriums	N ^a							Behandlungsunterschied				
			Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Median zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Median für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungsart und -kollektiv	Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert		
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306													
Perampanel 4mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	24	8,47	20,713	4,10	-49,53	51,810	-63,11	ITT FAS – Doppelblind-Phase, LOCF	Mediane Differenz zu Plazebo (Hodges-Lehmann)	-32,03	-63,76; -4,17	0,0135
Perampanel 8mg/Tag		49	4,35	6,677	2,60	-32,60	86,552	-60,11			-23,65	-50,27; -2,15	0,0606
Perampanel 12mg/Tag		22	10,53	19,894	3,15	-33,46	115,114	-75,54			-35,19	-75,15; -6,17	0,0036
Plazebo		42	4,88	5,402	3,17	-10,08	76,674	-10,75					
Perampanel, alle Dosierungen		95	6,82	14,941	2,73	-37,08	86,577	-67,69			-30,63	-52,65; -8,96	0,0017

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

ggü: gegenüber, SD: engl. Standard Deviation; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last-observation-carried-forward; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Quellen: Daten aus Source Table 62 und 68.2 (Eisai 2012)

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Die mediane Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage wurde in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für 4mg/Tag Perampanel -63,11%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 4mg/Tag Perampanel -32,03% [95%-KI: -63,76; -4,17]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 4mg/Tag Perampanel lag bei 0,0135 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da die mediane Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert gegenüber Placebo stärker gesenkt wird. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für 8mg/Tag Perampanel -60,11%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 8mg/Tag Perampanel -23,65% [95%-KI: -50,27; -2,15]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 8mg/Tag Perampanel lag bei 0,0606 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 305 und 306, da die mediane Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Doppelblind-Phase mit LOCF in Relation zum Basiswert gegenüber Placebo stärker gesenkt wird. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für 12mg/Tag Perampanel -75,54%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für 12mg/Tag Perampanel -35,19% [95%-KI: -75,15; -6,17]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und 12mg/Tag Perampanel lag bei 0,0036 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel die mediane Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage der Lamotrigin-Subpopulation in der Doppelblind-Phase gegenüber Placebo stärker senkt. Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für Perampanel -67,69%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für Perampanel -30,63% [95%-KI: -52,65; -8,96]. Der p-Wert für den Unterschied zwischen Placebo und Perampanel lag bei 0,0017 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)

- Die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306 für die Gesamtpopulation zeigen für 8mg und 12mg Tagesdosierungen von Perampanel zumeist signifikante mediane

Unterschiede in der Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs gegenüber Plazebo.

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) im Vergleich zu Plazebo sekundär generalisierte Anfälle pro 28 Tage statistisch signifikant reduziert. Die mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Plazebo war bei der 8mg/Tag Dosierung im Vergleich zu den beiden anderen Dosierungen von Perampanel am höchsten und betrug -34,35% (95%-KI: -48,45; -21,96; $p < 0,0001$). Für die gepoolten Dosierungen ergab sich eine mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Plazebo von -30,83% (95%-KI: -41,59; -19,98; $p < 0,0001$).
- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern. Unabhängig von der Tagesdosierung bewirkt die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie von bis zu drei AEDs eine signifikant höhere mediane Reduktion von sekundär generalisierten Anfällen bei Epilepsiepatienten als die in der Plazebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit bis zu drei AEDs.
- Die Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) ergab, dass aufgrund der post-hoc definierten Gruppenbestimmung die statistische Power der Einzelstudien 304, 305 und 306 für valide Aussagen nicht ausreichend ist. Die Stichprobengrößen der Studien 304, 305 und 306 lagen bei nur 32, 38 bzw. 67 Teilnehmern.
- Die Betrachtung der Lamotrigin-Subgruppe (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag und 12mg/Tag) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) im Vergleich zu Plazebo sekundär generalisierte Anfälle pro 28 Tage statistisch signifikant reduziert. Die 8mg Tagesdosierung verfehlte knapp die statistische Signifikanz ($p = 0,0606$). Dies ist erneut auf die fehlende statistische Power aufgrund der post-hoc definierten Gruppenbestimmung zurückzuführen. Die mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Plazebo war bei der 12mg/Tag Dosierung im Vergleich zu den beiden anderen Dosierungen von Perampanel am höchsten und betrug -35,19% (95%-KI: -75,15; -6,17; $p = 0,0036$). Für die gepoolten Dosierungen ergab sich eine mediane Differenz der Reduktion der prozentualen Anfallshäufigkeit von Perampanel und Plazebo von -30,63% (95%-KI: -52,65; -8,96; $p = 0,0017$).

- Zusätzlich ist anzumerken, dass die Reduktion sowohl gegenüber Studienbeginn als auch die Differenz gegenüber Placebo in allen Dosierungen stärker ausfällt, als bei der Betrachtung der Gesamthäufigkeit der Anfälle fokalen Ursprungs.
- Für den Zusatznutzen von Perampanel lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie von bis zu drei AEDs eine signifikant höhere mediane Reduktion von sekundär generalisierten Anfällen bewirkt als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit Lamotrigin und einem oder zwei anderen AEDs.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.5. Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 305	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 306	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen, ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	nein	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	nein	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	nein	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des Completer Analysis Set (C AS) (Perampanel 8mg/Tag: n=132; Perampanel 12mg/Tag: n=130; Plazebo: n=119) berechnet. Das C AS umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und an der gesamten Studiendauer bis zum Studienende teilgenommen hatten. Dementsprechend gingen 114 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 100 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 106 Plazebopatienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Analyse anhand des C AS, kein LOCF, Nichtberücksichtigungsanteil in allen Gruppen >5%). Jedoch ist für die Beurteilung des Erreichens einer vollständigen Anfallsfreiheit eines Patienten über die gesamte Erhaltungsdauer der Studie ein LOCF Ansatz nicht geeignet und die Verwendung des C AS daher als adäquat zu betrachten. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Trotz der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, die jedoch im Rahmen des Endpunkts begründet ist, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des C AS (Perampanel 8mg/Tag: n=126; Perampanel 12mg/Tag: n=118; Plazebo n=135) berechnet. Das C AS umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und an der gesamten Studiendauer bis zum Studienende teilgenommen hatten.

Dementsprechend gingen 108 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 93 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 120 Placebopatienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Analyse anhand des C AS, kein LOCF, Nichtberücksichtigungsanteil in allen Gruppen >5%). Jedoch ist für die Beurteilung des Erreichens einer vollständigen Anfallsfreiheit eines Patienten über die gesamte Erhaltungsdauer der Studie ein LOCF Ansatz nicht geeignet und die Verwendung des C AS daher als adäquat zu betrachten. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Trotz der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, die jedoch im Rahmen des Endpunkts begründet ist, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des C AS (Perampanel 2mg/Tag: n=177; Perampanel 4mg/Tag: n=168; Perampanel 8mg/Tag: n=166; Placebo: n=182) berechnet. Das C AS umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und an der gesamten Studiendauer bis zum Studienende teilgenommen hatten. Dementsprechend gingen 158 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 145 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 166 Placebopatienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Analyse anhand des C AS, kein LOCF, Nichtberücksichtigungsanteil in allen Gruppen >5%). Jedoch ist für die Beurteilung des Erreichens einer vollständigen Anfallsfreiheit eines Patienten über die gesamte Erhaltungsdauer der Studie ein LOCF Ansatz nicht geeignet und die Verwendung des C AS daher als adäquat zu betrachten. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Trotz der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, die jedoch im Rahmen des Endpunkts begründet ist, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Placebo
Studie 304									
Perampanel 8mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	114	3	2,6	C AS - Erhaltungs-Phase	RR			
Perampanel 12mg/Tag		100	2	2,0					
Placebo		106	0	0					
Studie 305									
Perampanel 8mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	108	3	2,8	C AS - Erhaltungs-Phase	RR	1,67	0,28; 9,79	0,6697
Perampanel 12mg/Tag		93	6	6,5			3,87	0,80; 18,74	0,0818
Placebo		120	2	1,7					
Studie 306									
Perampanel 4mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	158	7	4,4	C AS - Erhaltungs-Phase	RR	3,68	0,78; 17,43	0,0972
Perampanel 8mg/Tag		145	7	4,8			4,01	0,85; 18,98	0,0875
Placebo		166	2	1,2					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR 325; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 64.1 und 84.3 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber; C AS: engl. Completer Analysis Set; RR: Relatives Risiko

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Bei den Studienteilnehmern des C AS wurde für die Erhaltungs-Phase bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei 3 Patienten (2,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und bei 2 Patienten (2,0%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe Anfallsfreiheit erreicht. Adjustierte RRs, sowie 95%-KIs und p-Werte konnten daher für die Studie nicht berechnet werden.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Von den Patienten (C AS), die an der Erhaltungs-Phase vollständig teilnahmen, erreichten 2 Patienten (1,7%) aus der Plazebo-Gruppe, 3 Patienten (2,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und 6 Patienten (6,5%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe Anfallsfreiheit. Das adjustierte RR beträgt 1,67 [95%-KI: 0,28; 9,79] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 3,87 [95%-KI: 0,80; 18,74] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte im Vergleich zur Plazebo-Gruppe lagen bei 0,6697 für die 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und bei 0,0818 für die 12mg/Tag Perampanel-Gruppe.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Bei den Patienten (C AS), die während der gesamten Erhaltungs-Phase behandelt worden waren, lag der Anteil derer, die Anfallsfreiheit erreichten, bei 1,2% in der Plazebo-Gruppe, bei 4,4% in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe und bei 4,8% in der 8mg/Tag Perampanel Gruppe. Das adjustierte RR beträgt 3,68 [95%-KI: 0,78; 17,43] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 4,01 [95%-KI: 0,85; 18,98] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte im Vergleich zur Plazebo-Gruppe lagen bei 0,0972 für 4mg/Tag Perampanel und bei 0,0875 für die 8mg/Tag Perampanel.

Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied				
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Plazebo	
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 4mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	158	7	4,4	C AS - Erhaltungs-Phase	RR	4,34	1,29; 14,63	0,0160	
Perampanel 8mg/Tag		367	13	3,5			3,47	1,14; 10,55	0,0253	
Perampanel 12mg/Tag		193	8	4,1			4,06	1,24; 13,32	0,0243	
Plazebo		392	4	1,0						
Perampanel, alle Dosierungen		718	28	3,9			3,82	1,35; 10,82	0,0047	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISE (Eisai Ltd. 2011b); Daten aus Source Table 64.1 und 84.3 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber; C AS: engl. Completer Analysis Set; RR: Relatives Risiko

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Der prozentuale Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen, war in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe höher (4,4%) als in der Plazebo-Gruppe (1,0%). Das dazugehörige RR für Perampanel 4mg/Tag vs. Plazebo beträgt 4,34 [95%-KI: 1,29; 14,63]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0160.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da der prozentuale Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen, in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (3,5%) gegenüber Plazebo (1,0%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 3,47 [95%-KI: 1,14; 10,55]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0253.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304 und 305, da der prozentuale Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen, in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe (4,1%) gegenüber Plazebo (1,0%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 12mg/Tag vs. Plazebo beträgt 4,06 [95%-KI: 1,24; 13,32]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,0243.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel gegenüber Plazebo zu einem höheren prozentualen Anteil an Patienten führt, die Anfallsfreiheit erreichen (3,9% vs. 1,0%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 3,82 [95%-KI: 1,35; 10,82]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel bei 0,0047.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Plazebo
Studie 304									
Perampanel 8mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen pro	30	1	3,3	C AS - Erhaltungs-Phase	RR			
Perampanel 12mg/Tag		27	0	0,0					
Plazebo		26	0	0,0					
Studie 305									
Perampanel 8mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	36	0	0,0	C AS - Erhaltungs-Phase	RR			
Perampanel 12mg/Tag		17	0	0,0					
Plazebo		30	0	0,0					

Studie 306									
Perampanel 4mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	57	3	5,3	C AS - Erhaltungs- Phase	RR			
Perampanel 8mg/Tag		54	1	1,9					
Plazebo		50	0	0,0					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 64 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber; C AS: engl. Completer Analysis Set; RR: Relatives Risiko

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

In der 8mg/Tag Gruppe wurde 1 Patient anfallsfrei. Sowohl in der Plazebo-Gruppe als auch in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe erreichte kein Patient Anfallsfreiheit. Adjustierte RRs, sowie 95%-KIs und p-Werte konnten daher für die Studie nicht berechnet werden.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Für Studie 305 können keine Angaben zur relativen Häufigkeit von Patienten aus der Lamotrigin-Subpopulation, die Anfallsfreiheit erreichten, gemacht werden, da weder in den beiden Perampanel-Gruppen (8mg/Tag und 12mg/Tag Perampanel) noch in der Plazebo-Gruppe ein Patient Anfallsfreiheit erreichte.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

In der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe wurden 3 Patienten und in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe 1 Patient anfallsfrei. In der Plazebo-Gruppe erreichte kein Patient Anfallsfreiheit. Adjustierte RRs sowie 95%-KIs und p-Werte konnten daher für die Studie nicht berechnet werden. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied				
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Plazebo	
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 4mg/Tag	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	57	3	5,3	C AS - Erhaltungs-Phase	RR				
Perampanel 8mg/Tag		120	2	1,7						
Perampanel 12mg/Tag		44	0	0,0						
Plazebo		106	0	0,0						
Perampanel, alle Dosierungen		221	5	2,3						

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 64 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber; C AS: engl. Completer Analysis Set; RR: Relatives Risiko

Eine Berechnung der Relativen Risiken wurde nicht durchgeführt, da in der gepoolten Placebo-Gruppe kein einziger Patient enthalten war, der Anfallsfreiheit erreichte.

Deskriptiv lässt sich daher aussagen, dass in der über alle wirksame Dosierungen hinweg gepoolten Perampanel-Gruppe 5 Patienten (2,3%) Anfallsfreiheit erreichten. In der gepoolten Placebo-Gruppe erreichte kein Patient Anfallsfreiheit.

Zusammenfassung der Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)

- Bei Betrachtung der einzelnen drei pivotalen Zulassungsstudien der Gesamtpopulation zeigte sich, dass mehr Patienten unter Perampanel Anfallsfreiheit erreichen, als in den Placebo-Gruppen.
- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=4,34; 95%-KI: 1,29; 14,63; p=0,0160; 8mg/Tag: RR=3,47; 95%-KI: 1,14; 10,55; p=0,0253; 12mg/Tag: RR=4,06; 95%-KI: 1,24; 13,32; p=0,0243) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=3,82; 95%-KI: 1,35; 10,82; p=0,0047) im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant häufiger Anfallsfreiheit erreicht wird.
- Patienten, die Perampanel als Zusatztherapie erhielten, erreichten häufiger Anfallsfreiheit als Patienten in der Placebo-Gruppe (Betrachtung der gepoolten Studien). Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.
- Die statistische Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation wird durch den Umstand erschwert, dass in der Placebo-Gruppe, d.h. Patienten, die zur Basistherapie aus Lamotrigin und einem oder zwei weiteren AEDs zusätzlich Placebo erhielten, kein Patient Anfallsfreiheit erreichte. Nur unter Perampanel konnten - bei Betrachtung der gepoolten Perampanel Dosierungen - insgesamt fünf Patienten (2,3%) Anfallsfreiheit erreichen: Drei Patienten erreichten dies mit einer Tagesdosis von 4mg und zwei mit einer Tagesdosis von 8mg. Die Seltenheit der Anfallsfreiheit und die kleine Stichprobengröße der post-hoc Analyse der Lamotrigin-Subpopulation gestatten es nicht, statistisch gerechtfertigte Berechnungen durchzuführen.
- Da das Erreichen von Anfallsfreiheit generell sehr selten bei therapierefraktären Patienten ist, aber eine dramatische Verbesserung des Gesundheitszustands darstellt, und der Lamotrigin-Subgruppe die Problematik der geringen statistischen Power aufgrund der post-hoc definierten Subpopulation inhärent ist, kann aufgrund der deskriptiv beschriebenen Unterschiede zwischen Perampanel-Gruppen und Placebo-Gruppe ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren konstatiert werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.6. QOLIE-31-P – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von QOLIE-31-P

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Veränderungen der Lebensqualität gemessen am Gesamtpunktwert aus dem QOLIE-31-P (Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten)
Studie 305	Veränderungen der Lebensqualität gemessen am Gesamtpunktwert aus dem QOLIE-31-P (Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten)
Studie 306	Veränderungen der Lebensqualität gemessen am Gesamtpunktwert aus dem QOLIE-31-P (Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten)

QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für QOLIE-31-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
Studie 305	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
Studie 306	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch

QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=132; Perampanel 12mg/Tag: n=130; Plazebo: n=119) berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der

Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%), da nur Patienten ab 16 Jahren den Fragebogen ausgefüllt haben und die Erhebung nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121; Plazebo n=136) berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%), da nur Patienten ab 16 Jahren den Fragebogen ausgefüllt haben und die Erhebung nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 2mg/Tag: n=177; Perampanel 4mg/Tag: n=168; Perampanel 8mg/Tag: n=166; Plazebo: n=182) berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%), da nur Patienten ab 16 Jahren den Fragebogen ausgefüllt haben und die Erhebung nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt QOLIE-31-P für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 unter dem Absatz Präzisierung der Lebensqualität auf Basis der gepoolten Ergebnisse für die Studien 304 / 305 / 306 beschrieben, wurde für die Auswertung der Lebensqualität ein besonderes Augenmerk auf die Patienten gelegt, die eine niedrige Lebensqualität zu Studienbeginn aufwiesen.

Die Analyse der gepoolten Studien der Gesamtpopulation (N=1.298) ergab, dass bei Patienten mit einer Anfallsreduktion $\geq 50\%$ und einem Baseline QOLIE-31-Gesamtscore von < 50 eine Verbesserung in der Kategorie „Lebensqualität gesamt“ von 28,3% ($p < 0,0001$) über dem Perampanel (Fycompa®)

Durchschnittseffekt erkennbar war (Tabelle 4-42). Signifikante Unterschiede zeigten sich auch für die Kategorien „Sorgen wegen der Anfälle“ und „Geistige Aktivität“, d.h. eine Verbesserung von 87% und 44,9% ($p < 0,0001$) über dem Durchschnittseffekt. In den Kategorien „Gefühlszustand“, „Energie/ Müdigkeit“, „Tägliche Aktivitäten“ und „Auswirkungen des Medikaments“ zeigte sich bei diesen Patienten mit einem Baseline QOLIE-31-Gesamtscore von < 50 durch eine Anfallsreduktion von mindestens 50% eine Verbesserung im 45,4%, 73,3%, 59,6% und 98,8% über dem Durchschnittseffekt ($p < 0,0001$).

Demgegenüber zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für Patienten mit einer Anfallsreduktion $\geq 50\%$ für die Kategorien „Geistige Aktivität“ und „Tägliche Aktivitäten“. Für Patienten mit einer Anfallsreduktion $\geq 75\%$ konnten für die Kategorien „Geistige Aktivität“, „Energie/ Müdigkeit“ und „Tägliche Aktivitäten“ sowie „Auswirkungen des Medikaments“ keine statistische Signifikanz gezeigt werden. In beiden Gruppen zeigten die Kategorien „Lebensqualität gesamt“, „Sorgen wegen Anfällen“ und „Gefühlszustand“ statistisch signifikante Ergebnisse. Die stärkste Verbesserung gegenüber dem Durchschnittseffekt erzielte mit $> 43\%$ die Kategorie „Sorgen wegen Anfällen“. In der Kategorie „Auswirkungen des Medikaments“ ergab sich ebenfalls eine statistische Signifikanz sowohl bei 50%- als auch 75%-Respondern.

Tabelle 4-42: Grenzveränderung je QOLIE-31-P Kategorie für Gesamtpopulation (Berechnung anhand eines adjustierten multiplen linearen Regressionsmodells)

QOLIE-Kategorie	n	Grenzveränderung der jeweiligen QOLIE-31-P Kategorie bei Respondern mit einem QOLIE-Gesamtscore <50 zu Baseline	p-Wert	Grenzveränderung der jeweiligen QOLIE-31-P Kategorie bei Response	p-Wert	Grenzveränderung der jeweiligen QOLIE-31-P Kategorie bei 75% Response	p-Wert
Gesamtpopulation (N=1298)							
Lebensqualität insgesamt	903	28,32%	<0,0001	8,71%	0,0004	12,48%	0,0002
Sorgen wegen der Anfälle	882	87,02%	<0,0001	47,51%	<0,0001	43,64%	0,0019
Geistige Aktivität	926	44,93%	<0,0001	5,81%	0,229	3,86%	0,5538
Gefühlszustand (Stimmung)	933	45,36%	<0,0001	7,46%	0,0147	12,79%	0,0021
Energie/ Müdigkeit	930	71,67%	<0,0001	14,73%	0,0313	16,24%	0,0816
Tägliche Aktivitäten	905	59,61%	<0,0001	-1,52%	0,8657	5,77%	0,6349
Auswirkungen des Medikaments	898	98,77%	<0,0001	32,05%	<0,0001	14,94%	0,1451

n: Anzahl Teilnehmer, die in die Analyse eingingen.

Quelle: Daten aus Source Tables Appendix 90.1, Appendix 90.3, Appendix 90.5 (Eisai 2012)

Tabelle 4-43: Prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, die eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ hatten und einen Baseline QOLIE Gesamtscore < 50 aufwiesen (Gesamtpopulation; N=1.298) (Erhaltungs-Phase; Full ITT)

		Gesamt- population	Responder Rate ($\geq 50\%$) in der Gesamtpopulation mit QOLIE Gesamtscore < 50		Verbesserung der Lebensqualität in den QOLIE-31-P Kategorien*						
			N	p-Wert [§]	Lebensqualität insgesamt	Sorgen wegen der Anfälle	Geistige Aktivität	Gefühlszustand (Stimmung)	Energie/ Müdigkeit	Tägliche Aktivitäten	Auswirkungen des Medikaments
304	Plazebo	61	13,1		3,7%	11,4%	5,9%	5,9%	7,8%	9,4%	13,0%
	8mg	65	13,8	0,471	3,9%	12,0%	6,2%	6,3%	8,3%	9,9%	13,7%
	12mg	70	11,4	0,7625	3,2%	9,9%	5,1%	5,2%	6,8%	8,2%	11,3%
305	Plazebo	93	5,4		1,5%	4,7%	2,4%	2,4%	3,2%	3,9%	5,3%
	8mg	99	15,2	0,0267	4,3%	13,2%	6,8%	6,9%	9,0%	10,9%	15,0%
	12mg	86	15,1	0,0304	4,3%	13,2%	6,8%	6,9%	9,0%	10,8%	14,9%
306	Plazebo	134	3,7		1,1%	3,2%	1,7%	1,7%	2,2%	2,7%	3,7%
	4mg	133	6,8	0,2659	1,9%	5,9%	3,0%	3,1%	4,0%	4,9%	6,7%
	8mg	124	11,3	0,0322	3,2%	9,8%	5,1%	5,1%	6,7%	8,1%	11,2%
Gepoolte Studien	Plazebo	288	6,3		1,8%	5,4%	2,8%	2,8%	3,7%	4,5%	6,2%
	4mg	133	6,8	0,8405	1,9%	5,9%	3,0%	3,1%	4,0%	4,9%	6,7%
	8mg	288	13,2	0,0049	3,7%	11,5%	5,9%	6,0%	7,9%	9,5%	13,0%
	12mg	156	13,2	0,0104	3,8%	11,7%	6,0%	6,1%	8,0%	9,6%	13,3%
	4+8+12mg	577	11,8	0,0104	3,3%	10,3%	5,3%	5,3%	7,0%	8,4%	11,6%

*Berechnung: siehe Gleichung oben. §: p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat Test gegenüber Plazebo berechnet

Quelle: Daten aus Source Tables 90.1 (Eisai 2012)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-44: Prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, die eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ hatten und einen Baseline QOLIE Gesamtscore < 50 aufwiesen (Lamotrigin-Subpopulation; N=373) (Erhaltungs-Phase; Full ITT)

		Population	Responder Rate ($\geq 50\%$) in der Subpopulation mit QOLIE Gesamtscore < 50		Verbesserung der Lebensqualität in den QOLIE-31-P Kategorien*						
			N		p-Wert [§]	Lebensqualität insgesamt	Sorgen wegen der Anfälle	Geistige Aktivität	Gefühlszustand (Stimmung)	Energie/Müdigkeit	Tägliche Aktivitäten
304	Plazebo	21	14,3		4,0%	12,4%	6,4%	6,5%	8,5%	10,2%	14,1%
	8mg	25	12,0	0,8186	3,4%	10,4%	5,4%	5,4%	7,2%	8,6%	11,9%
	12mg	18	5,6	0,3703	1,6%	4,8%	2,5%	2,5%	3,3%	4,0%	5,5%
305	Plazebo	23	8,7		2,5%	7,6%	3,9%	3,9%	5,2%	6,2%	8,6%
	8mg	31	16,1	0,4213	4,6%	14,0%	7,2%	7,3%	9,6%	11,6%	15,9%
	12mg	21	9,5	0,924	2,7%	8,3%	4,3%	4,3%	5,7%	6,8%	9,4%
306	Plazebo	40	2,5		0,7%	2,2%	1,1%	1,1%	1,5%	1,8%	2,5%
	4mg	43	7,0	0,3413	2,0%	6,1%	3,1%	3,2%	4,2%	5,0%	6,9%
	8mg	39	2,6	0,9855	0,7%	2,2%	1,2%	1,2%	1,5%	1,8%	2,5%
Gepoolte Studien	Plazebo	84	7,1		2,0%	6,2%	3,2%	3,2%	4,3%	5,1%	7,1%
	4mg	43	7,0	0,9725	2,0%	6,1%	3,1%	3,2%	4,2%	5,0%	6,9%
	8mg	95	9,5	0,5744	2,7%	8,2%	4,3%	4,3%	5,6%	6,8%	9,4%
	12mg	39	7,7	0,9133	2,2%	6,7%	3,5%	3,5%	4,6%	5,5%	7,6%
	4+8+12mg	177	8,5	0,7117	2,4%	7,4%	3,8%	3,8%	5,1%	6,1%	8,4%

*Berechnung: siehe Gleichung oben. #: keine statistische Signifikanz der Ergebnisse ($p < 0,05$). §: p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat Test gegenüber Plazebo berechnet

Quelle: Daten aus Source Tables 90.2 (Eisai 2012)

Tabelle 4-43 zeigt die prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten der Gesamtpopulation mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, die eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ hatten und einen Baseline QOLIE < 50 aufwiesen. Es werden die Veränderungen sowohl für alle Studien als auch für die Studien gepoolt dargestellt. In der Kategorie „Lebensqualität gesamt“ zeigt sich für Patienten in der Placebo-Gruppe der gepoolten Studien eine Verbesserung der Lebensqualität von 1,8% im Vergleich zu gepoolten Perampanel Tagesdosierungen 4mg, 8mg und 12mg mit einer Verbesserung von 3,3% ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). In der Kategorie „Sorgen wegen der Anfälle“ konnte nahezu eine 1,93 Mal höhere Verbesserung unter Perampanel im Vergleich zu Placebo erreicht werden (Perampanel gepoolt: 10,3% vs. Placebo: 5,4%) ($p < 0,05$). Für die Kategorien „Geistige Aktivität“ und „Gefühlszustand“ ergibt sich ein sehr ähnliches Bild: Unter Placebo zeigte sich eine Verbesserung bei beiden Kategorien von jeweils 2,8% und für die gepoolten Perampanel Dosierungen von jeweils 5,3%, eine 1,89 Mal höhere Verbesserung der QOLIE Kategorie unter Perampanel als unter Placebo ($p < 0,05$). Die höchste Verbesserung wurde bei der Kategorie „Auswirkungen des Medikaments“ gezeigt (Perampanel gepoolt: 11,6%; Placebo: 6,2%). Insgesamt zeigt sich, dass unter 8mg/Tag Perampanel (gepoolte Studien) für alle Kategorien die stärksten Verbesserungen erreicht werden konnten.

Tabelle 4-44 zeigt die prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten der Lamotrigin-Subpopulation mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, die eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ hatten und einen Baseline QOLIE < 50 aufwiesen. Es werden die Veränderungen sowohl für alle Studien als auch für die Studien gepoolt dargestellt. In der allen betrachteten Kategorien zeigt sich für Patienten in der Placebo-Gruppe der gepoolten Studien im Vergleich zu den gepoolten Perampanel Tagesdosierungen 4mg, 8mg und 12mg kein signifikanter Unterschied. Insgesamt betrachtet zeigt sich, dass unter 8mg/Tag Perampanel (gepoolte Studien) für alle Kategorien die stärksten Verbesserungen erreicht werden konnten.

Tabelle 4-45 zeigt die prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten der Gesamtpopulation mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, die eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ hatten. Es werden die Veränderungen sowohl für alle Studien als auch für die Studien gepoolt dargestellt. In der Kategorie „Lebensqualität gesamt“ zeigt sich für Patienten in der Placebo-Gruppe der gepoolten Studien eine Verbesserung der Lebensqualität von 1,7% im Vergleich zu gepoolten Perampanel Tagesdosierungen 4mg, 8mg und 12mg mit einer Verbesserung von 2,9% ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). In der Kategorie „Sorgen wegen der Anfälle“ konnte die höchste Steigerung des entsprechenden Scores erreicht werden und zeigte eine 1,75 Mal höhere Verbesserung unter Perampanel im Vergleich zu Placebo (Perampanel gepoolt: 16,1% vs. Placebo: 9,2%) ($p < 0,05$). Auch bei „Auswirkungen des Medikaments“ war die Verbesserung unter Perampanel zweistellig und knapp 1,5 Mal höher als unter Placebo (Perampanel gepoolt: 10,8%, Placebo: 6,2%). Für die Kategorien „Geistige Aktivität“ und „Tägliche Aktivitäten“ waren die Ergebnisse statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-46 zeigt die prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten der Lamotrigin-Subpopulation mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, die eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ hatten. Es werden die Veränderungen sowohl für alle Studien als auch für die Studien gepoolt dargestellt. In den Kategorie „Lebensqualität gesamt“, „Sorgen

wegen der Anfälle“, „Geistige Aktivität“, „Gefühlszustand“ und „Tägliche Aktivitäten“ zeigt sich keine statistisch signifikante Verbesserung bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten der Plazebo-Gruppe. In der Kategorie „Auswirkungen des Medikaments“ zeigte sich im Vergleich zu allen anderen Kategorien die stärkste signifikante Verbesserung: unter Perampanel war die Verbesserung mehr als doppelt so hoch wie unter Plazebo (Perampanel gepoolt: 10,3% vs. Plazebo: 4,7%) ($p < 0,05$). Ähnliche Unterschiede gibt es für die Kategorie „Sorge wegen der Anfälle“ (Perampanel gepoolt: 15,3%; Plazebo: 7,0%) ($p < 0,05$). In der Kategorie „Lebensqualität gesamt“ zeigte sich, dass die Verbesserung 2,15 Mal so hoch war wie unter Plazebo (Perampanel gepoolt: 2,0% vs. Plazebo: 0,8%) ($p < 0,05$).

Tabelle 4-47 zeigt die prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten der Gesamtpopulation mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, die eine Anfallsreduktion $\geq 75\%$ hatten. Es werden die Veränderungen sowohl für alle Studien als auch für die Studien gepoolt dargestellt. In den Kategorien „Geistige Aktivität“, „Energie/Müdigkeit“, „Tägliche Aktivitäten“ und „Auswirkungen des Medikaments“ der gepoolten Studien zeigt sich keine statistisch signifikante Verbesserung bei Patienten der Perampanel-Gruppen im Vergleich zu Patienten der Plazebo-Gruppe. In der Kategorie „Sorgen wegen der Anfälle“ zeigte sich erneut im Vergleich zu den anderen Kategorien die stärkste Steigerung (Perampanel gepoolt: 7,1%; Plazebo: 2,7%) ($p < 0,05$). In der Kategorie „Lebensqualität gesamt“ zeigte sich, dass die Verbesserung 2,5 Mal so hoch war wie unter Plazebo (Perampanel gepoolt: 2,0% vs. Plazebo: 0,8%) ($p < 0,05$). Gleiches gilt für die Kategorie „Gefühlszustand“ (Perampanel gepoolt: 2,1%; Plazebo: 0,8%) ($p < 0,05$).

Tabelle 4-48 zeigt die prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten der Lamotrigin-Subpopulation mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, die eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ hatten. Es werden die Veränderungen sowohl für alle Studien als auch für die Studien gepoolt dargestellt. In den Kategorie „Sorgen wegen der Anfälle“, „Geistige Aktivität“, „Energie/Müdigkeit“ und „Tägliche Aktivitäten“ der gepoolten Perampanelstudien zeigt sich keine statistisch signifikante Verbesserung bei Patienten der Perampanel-Gruppen im Vergleich zu Patienten der Plazebo-Gruppe. In der Kategorie „Auswirkungen des Medikaments“ zeigte sich im Vergleich zu allen anderen Kategorien die stärkste signifikante Verbesserung: unter Perampanel im Vergleich zu Plazebo war die Verbesserung fast sechs Mal so hoch (Perampanel gepoolt: 2,3% vs. Plazebo: 0,4%) ($p < 0,05$). Die Kategorien „Lebensqualität gesamt“ und „Gefühlszustand“ zeigten eine Verbesserung unter Perampanel von jeweils 1,9% vs. Plazebo von jeweils 0,3% ($p < 0,05$).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-45: Prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung mit einer Anfallsreduktion $\geq 50\%$ (Gesamtpopulation; N=1.298) (Erhaltungs-Phase; Full ITT)

		Gesamt- population	Responder Rate ($\geq 50\%$) in der Gesamtpopulation		Verbesserung der Lebensqualität in den QOLIE-31-P Kategorien*						
			N	p-Wert [§]	Lebensqualität insgesamt	Sorgen wegen der Anfälle	Geistige Aktivität [#]	Gefühlszustand (Stimmung)	Energie/ Müdigkeit	Tägliche Aktivitäten [#]	Auswirkungen des Medikaments
304	Plazebo	121	26,4		2,3%	12,6%	1,5%	2,0%	-0,4%	3,9%	8,5%
	8mg	133	37,6	0.0107	3,3%	17,9%	2,2%	2,8%	-0,6%	5,5%	12,0%
	12mg	133	36,1	0.1049	3,1%	17,1%	2,1%	2,7%	-0,5%	5,3%	11,6%
305	Plazebo	136	14,7		1,3%	7,0%	0,9%	1,1%	-0,2%	2,2%	4,7%
	8mg	129	33,3	0.0014	2,9%	15,8%	1,9%	2,5%	-0,5%	4,9%	10,7%
	12mg	121	33,9	0.0005	3,0%	16,1%	2,0%	2,5%	-0,5%	5,0%	10,9%
306	Plazebo	184	17,9		1,6%	8,5%	1,0%	1,3%	-0,3%	2,6%	5,7%
	4mg	172	28,5	0.0342	2,5%	13,5%	1,7%	2,1%	-0,4%	4,2%	9,1%
	8mg	169	34,9	0.0009	3,0%	16,6%	2,0%	2,6%	-0,5%	5,1%	11,2%
Gepoolte Studien	Plazebo	441	19,3		1,7%	9,2%	1,1%	1,4%	-0,3%	2,8%	6,2%
	4mg	172	28,5	0.0131	2,5%	13,5%	1,7%	2,1%	-0,4%	4,2%	9,1%
	8mg	431	35,3	<0.0001	3,1%	16,8%	2,0%	2,6%	-0,5%	5,2%	11,3%
	12mg	254	35,0	<0.0001	3,1%	16,6%	2,0%	2,6%	-0,5%	5,2%	11,2%
	4+8+12mg	857	33,8	<0.0001)	2,9%	16,1%	2,0%	2,5%	-0,5%	5,0%	10,8%

*Berechnung: siehe Gleichung oben. #: keine statistische Signifikanz der Ergebnisse ($p < 0,05$). §: p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat Test gegenüber Plazebo berechnet

Quelle: Daten aus Source Tables 90.3 (Eisai 2012)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46: Prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung mit einer Anfallsreduktion $\geq 50\%$ (Lamotrigin-Subpopulation; N=373) (Erhaltungs-Phase; Full ITT)

		Population	Responder Rate ($\geq 50\%$) in der Gesamtpopulation		Verbesserung der Lebensqualität in den QOLIE-31-P Kategorien*						
			N	p-Wert [§]	Lebensqualität insgesamt	Sorgen wegen der Anfälle	Geistige Aktivität [#]	Gefühlszustand (Stimmung)	Energie/Müdigkeit	Tägliche Aktivitäten [#]	Auswirkungen des Medikaments
304	Plazebo	29	24,1		2,1%	11,5%	1,4%	1,8%	-0,4%	3,6%	7,7%
	8mg	37	37,8	0.2356	3,3%	18,0%	2,2%	2,8%	-0,6%	5,6%	12,1%
	12mg	33	33,3	0.4261	2,9%	15,8%	1,9%	2,5%	-0,5%	4,9%	10,7%
305	Plazebo	32	9,4		0,8%	4,5%	0,5%	0,7%	-0,1%	1,4%	3,0%
	8mg	39	33,3	0.0162	2,9%	15,8%	1,9%	2,5%	-0,5%	4,9%	10,7%
	12mg	27	25,9	0.0914	2,3%	12,3%	1,5%	1,9%	-0,4%	3,8%	8,3%
306	Plazebo	54	13,0		1,1%	6,2%	0,8%	1,0%	-0,2%	1,9%	4,2%
	4mg	61	31,1	0.0200	2,7%	14,8%	1,8%	2,3%	-0,5%	4,6%	10,0%
	8mg	61	31,1	0.0200	2,7%	14,8%	1,8%	2,3%	-0,5%	4,6%	10,0%
Gepoolte Studien	Plazebo	115	14,8		1,3%	7,0%	0,9%	1,1%	-0,2%	2,2%	4,7%
	4mg	61	31,1	0.0175	2,7%	14,8%	1,8%	2,3%	-0,5%	4,6%	10,0%
	8mg	137	33,6	0.0007	2,9%	16,0%	2,0%	2,5%	-0,5%	4,9%	10,8%
	12mg	60	30,0	0.0274	2,6%	14,3%	1,7%	2,2%	-0,5%	4,4%	9,6%
	4+8+12mg	258	32,2	0.0005	2,8%	15,3%	1,9%	2,4%	-0,5%	4,7%	10,3%

*Berechnung: siehe Gleichung oben. #: keine statistische Signifikanz der Ergebnisse ($p < 0,05$). §: p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat Test gegenüber Plazebo berechnet

Quelle: Daten aus Source Tables 90.4 (Eisai 2012)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung mit einer Anfallsreduktion $\geq 75\%$ (Gesamtpopulation; N=1.298) (Erhaltungs-Phase; Full ITT)

		Gesamt- population	Responder Rate ($\geq 75\%$) in der Gesamtpopulation		Verbesserung der Lebensqualität in den QOLIE-31-P Kategorien*						
			N	p-Wert [§]	Lebensqualität insgesamt	Sorgen wegen der Anfälle	Geistige Aktivität [#]	Gefühlszustand (Stimmung)	Energie/ Müdigkeit [#]	Tägliche Aktivitäten [#]	Auswirkungen des Medikaments [#]
304	Plazebo	121	5,0		0,6%	2,2%	0,2%	0,6%	0,3%	0,8%	0,7%
	8mg	133	18,8	0.0010	2,3%	8,2%	0,7%	2,4%	1,1%	3,1%	2,8%
	12mg	133	17,3	0.0020	2,2%	7,5%	0,7%	2,2%	1,0%	2,8%	2,6%
305	Plazebo	136	4,4		0,6%	1,9%	0,2%	0,6%	0,3%	0,7%	0,7%
	8mg	129	15,5	0.0056	1,9%	6,8%	0,6%	2,0%	0,9%	2,5%	2,3%
	12mg	121	16,5	0.0013	2,1%	7,2%	0,6%	2,1%	1,0%	2,7%	2,5%
306	Plazebo	184	8,2		1,0%	3,6%	0,3%	1,0%	0,5%	1,3%	1,2%
	4mg	172	12,2	0.2383	1,5%	5,3%	0,5%	1,6%	0,7%	2,0%	1,8%
	8mg	169	17,8	0.0089	2,2%	7,7%	0,7%	2,3%	1,0%	2,9%	2,7%
Gepoolte Studien	Plazebo	441	6,1		0,8%	2,7%	0,2%	0,8%	0,4%	1,0%	0,9%
	4mg	172	12,2	0.0017	1,5%	5,3%	0,5%	1,6%	0,7%	2,0%	1,8%
	8mg	431	17,4	<0.0001	2,2%	7,6%	0,7%	2,2%	1,0%	2,8%	2,6%
	12mg	254	16,9	<0.0001	2,1%	7,4%	0,7%	2,2%	1,0%	2,7%	2,5%
	4+8+12mg	857	16,2	<0.0001	2,0%	7,1%	0,6%	2,1%	0,9%	2,6%	2,4%

*Berechnung: siehe Gleichung oben. #: keine statistische Signifikanz der Ergebnisse ($p < 0,05$). §: p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat Test gegenüber Plazebo berechnet

Quelle: Daten aus Source Tables 90.5 (Eisai 2012)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-48: Prozentuale Veränderung der Lebensqualität bei Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung mit einer Anfallsreduktion $\geq 75\%$ (Lamotrigin-Subpopulation; N=373) (Erhaltungs-Phase; Full ITT)

		Population	Responder Rate ($\geq 75\%$) in der Gesamtpopulation		Verbesserung der Lebensqualität in den QOLIE-31-P Kategorien*						
			N	p-Wert [§]	Lebensqualität insgesamt	Sorgen wegen der Anfälle [#]	Geistige Aktivität [#]	Gefühlszustand (Stimmung)	Energie/Müdigkeit [#]	Tägliche Aktivitäten [#]	Auswirkungen des Medikaments
304	Plazebo	29	3,4		0,4%	1,5%	0,1%	0,4%	0,2%	0,6%	0,5%
	8mg	37	16,2	0.1244	2,0%	7,1%	0,6%	2,1%	0,9%	2,6%	2,4%
	12mg	33	12,1	0.3595	1,5%	5,3%	0,5%	1,5%	0,7%	2,0%	1,8%
305	Plazebo	32	0		0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	8mg	39	15,4	0.0291	1,9%	6,7%	0,6%	2,0%	0,9%	2,5%	2,3%
	12mg	27	18,5	0.0161	2,3%	8,1%	0,7%	2,4%	1,1%	3,0%	2,8%
306	Plazebo	54	2,6		0,5%	1,6%	0,1%	0,5%	0,2%	0,6%	0,6%
	4mg	61	16,4	0.0330	2,0%	7,2%	0,6%	2,1%	0,9%	2,7%	2,4%
	8mg	61	13,1	0.1005	1,6%	5,7%	0,5%	1,7%	0,8%	2,1%	2,0%
Gepoolte Studien	Plazebo	115	2,6		0,3%	1,1%	0,1%	0,3%	0,2%	0,4%	0,4%
	4mg	61	16,4	0.0016	2,0%	7,2%	0,6%	2,1%	0,9%	2,7%	2,4%
	8mg	137	14,6	0.0008	1,8%	6,4%	0,6%	1,9%	0,8%	2,4%	2,2%
	12mg	60	15,0	0.0036	1,9%	6,5%	0,6%	1,9%	0,9%	2,4%	2,2%
	4+8+12mg	258	15,1	0.0002	1,9%	6,6%	0,6%	1,9%	0,9%	2,5%	2,3%

*Berechnung: siehe Gleichung oben. #: keine statistische Signifikanz der Ergebnisse ($p < 0,05$). §: p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat Test gegenüber Plazebo berechnet

Quelle: Daten aus Source Tables 90.6 (Eisai 2012)

Zusammenfassung der Ergebnisse für QOLIE-31-P

- Die Ergebnisse bestätigen, dass über eine Anfallsreduktion von $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ eine Steigerung der Lebensqualität durch Perampanel im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden kann.
- Die Ergebnisse zur Gesamtpopulation als auch zur Lamotrigin-Subpopulation (d.h. Patienten, die Perampanel oder Placebo zusätzlich zu der Baselinetherapie bestehend aus Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs erhielten) zeigen, dass Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung unter Perampanel die zu $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ respondierten in allen oder zumindestens einigen Kategorien des QOLIE-31-P eine signifikant höhere Verbesserung der Lebensqualität (gemessen anhand des QOLIE-31-P) erzielten als Patienten der Placebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Gesamtpopulation erzielten Patienten, die respondierten und einen Baseline QOLIE Gesamtscore < 50 unter Perampanel im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppe insbesondere in den Kategorien „Sorgen wegen der Anfälle“, „Energie/ Müdigkeit“ und „Auswirkungen des Medikaments“ die höchsten Steigerungen der jeweiligen Scores ($p < 0,05$). Bei der Betrachtung der Lamotrigin Subgruppe zeigte sich für Patienten mit einer Anfallsreduktion von $\geq 50\%$ in den Kategorien „Sorge wegen der Anfälle“ und „Auswirkungen des Medikamentes“ die stärksten Effekte im Vergleich zu Placebo ($p < 0,05$). Für Patienten mit einer Anfallsreduktion von $\geq 75\%$ zeigte sich die Steigerung vor allem in der Kategorie „Auswirkungen des Medikamentes“ ($p < 0,05$).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.7. 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung der 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase))

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs), ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 305	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs), ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 306	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs), ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=133; Plazebo: n=121) nach Vorgabe der EMA berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf

sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121; Plazebo: n=136) nach Vorgabe der EMA berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169, Plazebo: n=184) nach Vorgabe der EMA berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Placebo ^d
Studie 304									
Perampanel 8mg/Tag	75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$)	133	25	18,8	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	3,79	1,61; 8,93	0,001
Perampanel 12mg/Tag		133	23	17,3			3,49	1,47; 8,28	0,002
Placebo		121	6	5,0					
Studie 305									
Perampanel 8mg/Tag	75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$)	129	20	15,5	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	3,51	1,46; 8,47	0,0056
Perampanel 12mg/Tag		121	20	16,5			3,75	1,56; 9,02	0,0013
Placebo		136	6	4,4					

Studie 306									
Perampanel 4mg/Tag	75% Responder- Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75%)	172	21	12,2	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	1,50	0,80; 2,81	0,2383
Perampanel 8mg/Tag		169	30	17,8			2,18	1,21; 3,90	0,0089
Plazebo		184	15	8,2					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: p-Wert wurde über einen für gepoolte Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel Test bestimmt

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial ggü: gegenüber; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention-To-Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 84.2 (Eisai 2012)

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (18,8%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (17,3%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (5,0%). Das adjustierte RR beträgt 3,79 [95%-KI: 1,61; 8,93] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 3,49 [95%-KI: 1,47; 8,28] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,0001 und 0,0002.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (15,5%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (16,5%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (4,4%). Das adjustierte RR beträgt 3,51 [95%-KI: 1,46; 8,47] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 3,75 [95%-KI: 1,56; 9,02] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,0056 bei Behandlung mit 8mg/Tag und bei 0,0013 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (12,2%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (17,8%) behandelten Gruppen als für die Placebo-Gruppe (8,2%). Das RR beträgt 1,50 [95%-KI: 0,80; 2,81] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,18 [95%-KI: 1,21; 3,90] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,2383 und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0089. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Plazebo ^d
gepoolte Studien 304 / 305 / 306									
Perampanel 4mg/Tag	75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$)	172	21	12,2	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	1,99	1,16; 3,43	0,0117
Perampanel 8mg/Tag		431	75	17,4			2,84	1,87; 4,32	<0.0001
Perampanel 12mg/Tag		254	43	16,9			2,77	1,75; 4,36	<0.0001
Plazebo		441	27	6,1					
Perampanel, alle Dosierungen		857	139	16,2			2,65	1,78; 3,94	<0.0001

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: p-Wert wurde über einen für gepoolte Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel Test bestimmt

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial ggü: gegenüber; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention-To-Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward

Quellen: ISE (Eisai Ltd. 2011b); Daten aus Source Table 84.2 (Eisai 2012)

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) war in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe höher (12,2%) als in der Plazebo-Gruppe (6,1%). Das dazugehörige RR für Perampanel 4mg/Tag vs. Plazebo beträgt 1,99 [95%-KI: 1,16; 3,43]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0117.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Einzelstudien 304, 305 und 306, da die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (17,4%) gegenüber Plazebo (6,1%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Plazebo beträgt 2,84 [95%-KI: 1,87; 4,32]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei $< 0,0001$.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304 und 305, da die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe (16,9%) gegenüber Plazebo (6,1%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 12mg/Tag vs. Plazebo beträgt 2,77 [95%-KI: 1,75; 4,36]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei $< 0,0001$.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel zu einer höheren 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) (16,2%) gegenüber Plazebo führt (6,1%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 2,65 [95%-KI: 1,78; 3,94]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel in den Dosierungen 4mg/Tag bis 12mg/Tag bei $< 0,0001$.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Plazebo ^d
Studie 304									
Perampanel 8mg/Tag	75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$)	37	6	16,2	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	4,70	0,60; 36,91	0,1244
Perampanel 12mg/Tag		33	4	12,1			3,52	0,42; 29,69	0,3595
Plazebo		29	1	3,4					
Studie 305									
Perampanel 8mg/Tag	75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$)	39	6	15,4	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR			0,0291
Perampanel 12mg/Tag		27	5	18,5					0,0161
Plazebo		32	0	0,0					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 306											
Perampanel 4mg/Tag	75% Responder- Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥75%)	61	10	16,4	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	4,43	1,01; 19,32	0,0330		
Perampanel 8mg/Tag		61	8	13,1			3,54			0,79; 15,96	0,1005
Plazebo		54	2	3,7							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: p-Wert wurde über einen für gepoolte Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel Test bestimmt

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention-To-Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward

Quellen: Daten aus Source Table 84.5 (Eisai 2012)

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (16,2%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (12,1%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (3,4%). Das RR betrug 4,70 [95%-KI: 0,60; 36,91] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 3,52 [95%-KI: 0,42; 29,69] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,1244 und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,3595.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (15,4%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (18,5%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (0,0%). Das RR betrug 10,73 [95%-KI: 0,63; 183,44] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 12,96 [95%-KI: 0,75; 224,34] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0291 und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,0161.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (16,4%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (13,1%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (2,6%). Das RR betrug 4,43 [95%-KI: 1,01; 19,32] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 3,54 [95%-KI: 0,79; 15,96] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0330 und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,1005. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied				
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Plazebo ^d	
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 4mg/Tag	75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$)	61	10	16,4	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	6,28	1,80; 21,98	0,0016	
Perampanel 8mg/Tag		137	20	14,6			5,60	1,71; 18,36	0,0008	
Perampanel 12mg/Tag		60	9	15,0			5,75	1,62; 20,45	0,0036	
Plazebo		115	3	2,6						
Perampanel, alle Dosierungen		258	39	15,1			5,79	1,83; 18,37	0,0002	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: p-Wert wurde über einen für gepoolte Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel Test bestimmt

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ggü: gegenüber; RR: Relatives Risiko; ITT FAS: engl. Intention-To-Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last observation carried forward

Quellen: Daten aus Source Table 84.5 (Eisai 2012)

Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall: eigene Berechnung

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) in der Lamotrigin-Subpopulation war in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe höher (16,4%) als in der Placebo-Gruppe (2,6%). Das dazugehörige RR für Perampanel 4mg/Tag vs. Placebo betrug 6,28 [95%-KI: 1,80; 21,98]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0016.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) in der Lamotrigin-Subpopulation der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (14,6%) gegenüber Placebo (2,6%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Placebo betrug 5,60 [95%-KI: 1,71; 18,36]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0008.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304 und 305, da die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) in der Lamotrigin-Subpopulation der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe (15,0%) gegenüber Placebo (2,6%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 12mg/Tag vs. Placebo betrug 5,75 [95%-KI: 1,62; 20,45]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,0036.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel zu einer höheren 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)) in der Lamotrigin-Subpopulation (15,1%) gegenüber Placebo führt (2,6%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 5,79 [95%-KI: 1,83; 18,37]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel bei 0,0002.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die 75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase))

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=1,99; 95%-KI: 1,16; 3,43; p=0,0117;

8mg/Tag: RR=2,84; 95%-KI: 1,87; 4,32; p<0,0001; 12mg/Tag: RR=2,77; 95%-KI: 1,75; 4,36; p<0,0001) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=2,65; 95%-KI: 1,78; 3,94; p<0,0001) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ aufwiesen als Patienten in der Plazebo-Gruppe.

- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.
- Die Betrachtung der Lamotrigin-Subgruppe (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass unter Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=6,28; 95%-KI: 1,80; 21,98; p=0,0016; 8mg/Tag: RR=5,60, 95%-KI: 1,71; 18,36; p=0,0008; 12mg/Tag: RR=5,75; 95%-KI: 1,62; 20,45; p=0,0036) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=5,79; 95%-KI: 1,83; 18,37; p=0,0002) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ aufwiesen als Patienten in der Plazebo-Gruppe.
- Für den Zusatznutzen von Perampanel lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie aus Lamotrigin und bis zu 2 weiteren AEDs unabhängig von der Tagesdosierung eine signifikant höhere 75% Responder-Rate bei Patienten mit Anfällen fokalen Ursprungs bewirkt als die in der Plazebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit Lamotrigin und einem oder zwei anderen AEDs.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.8. Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung der Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 305	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 306	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$, ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=132; Perampanel 12mg/Tag: n=130; Plazebo: n=119) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit komplex-fokalen Anfällen und alle Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 120 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 120 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 110 Plazebopatienten in die Auswertung ein.

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=126; Perampanel 12mg/Tag: n=118, Plazebo: n=135) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit komplex-fokalen Anfällen und alle Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 119 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 113 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 126 Plazebopatienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 2mg/Tag: n=177; Perampanel 4mg/Tag: n=168; Perampanel 8mg/Tag: n=166; Plazebo: n=182) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit komplex-fokalen Anfällen und alle Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 164 mit 2mg/Tag Perampanel behandelten Patienten, 157 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 154 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 169 Plazebopatienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und –kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü Plazebo
Studie 304									
Perampanel 8mg/Tag	Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	120	49	40,8	ITT FAS – Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	1,40	0,98; 2,02	0,0782
Perampanel 12mg/Tag		120	51	42,5			1,46	1,02; 2,09	0,0345
Plazebo		110	32	29,1					
Studie 305									
Perampanel 8mg/Tag	Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	119	45	37,8	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	2,27	1,44; 3,57	0,0011
Perampanel 12mg/Tag		113	38	33,6			2,02	1,26; 3,22	0,0045
Plazebo		126	21	16,7					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 306									
Perampanel 4mg/Tag	Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	157	57	36,3	ITT FAS – Erhaltungs- Phase, LOCF	RR	1,50	1,07; 2,10	0,0182
Perampanel 8mg/Tag		154	61	39,6			1,63	1,17; 2,27	0,0044
Plazebo		169	41	24,3					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 84.1 (Eisai 2012)

RR: Relatives Risiko; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (40,8%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (42,5%) behandelten Gruppen, als für die Placebo-Gruppe (29,1%). Das RR beträgt 1,40 [95%-KI: 0,98; 2,02] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,46 [95%-KI: 1,02; 2,09] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,0782 und 0,0345.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (37,8%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (33,6%) behandelten Gruppen, als für die Placebo-Gruppe (16,7%). Das RR beträgt 2,27 [95%-KI: 1,44; 3,57] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 2,02 [95%-KI: 1,26; 3,22] für 12mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei 0,0011 bei Behandlung mit 8mg/Tag und bei 0,0045 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (36,3%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (39,6%) behandelten Gruppen, als für die Placebo-Gruppe (24,3%). Das RR beträgt 1,50 [95%-KI: 1,07; 2,10] für 4mg/Tag Perampanel vs. Placebo und 1,63 [95%-KI: 1,17; 2,27] für 8mg/Tag Perampanel vs. Placebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Placebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0182 und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0044. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Plazebo
gepoolte Studien 304 / 305 / 306									
Perampanel 4mg/Tag	Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	157	57	36,3	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	1,56	1,19; 2,05	0,0017
Perampanel 8mg/Tag		393	155	39,4			1,70	1,37; 2,11	<0,0001
Perampanel 12mg/Tag		233	89	38,2			1,65	1,29; 2,09	<0,0001
Plazebo		405	94	23,2					
Perampanel, alle Dosierungen		783	301	38,4			1,66	1,36; 2,02	<0,0001

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RR: Relatives Risiko; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber

Quellen: ISE (Eisai Ltd. 2011b); Daten aus Source Table 84.1 (Eisai 2012)

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) war in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe höher (36,3%) als in der Placebo-Gruppe (23,2%). Das dazugehörige RR für Perampanel 4mg/Tag vs. Placebo beträgt 1,56 [95%-KI: 1,19; 2,05]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0017.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (39,4%) gegenüber Placebo (23,2%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Placebo beträgt 1,70 [95%-KI: 1,37; 2,11]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei $<0,0001$.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304 und 305, da die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe (38,2%) gegenüber Placebo (23,2%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 12mg/Tag vs. Placebo beträgt 1,65 [95%-KI: 1,29; 2,09]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei $<0,0001$.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel zu einer höheren Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) (38,4) gegenüber Placebo führt (23,2%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,66 [95%-KI: 1,36; 2,02]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel bei $<0,0001$.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Placebo
Studie 304									
Perampanel 8mg/Tag	Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	34	14	41,2	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	2,14	0,88; 5,18	0,0953
Perampanel 12mg/Tag		28	11	39,3			2,04	0,82; 5,09	0,1410
Placebo		26	5	19,2					
Studie 305									
Perampanel 8mg/Tag	Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	34	14	41,2	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	3,29	1,21; 8,96	0,0126
Perampanel 12mg/Tag		25	6	24,0			1,92	0,61; 6,08	0,3075
Placebo		32	4	12,5					

Studie 306									
Perampanel 4mg/Tag	Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	54	22	40,7	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	2,26	1,15; 4,44	0,0176
Perampanel 8mg/Tag		56	22	39,3			2,18	1,11; 4,29	0,0193
Plazebo		50	9	18,0					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 84.4 (Eisai 2012)

RR: Relatives Risiko; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (41,2%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (39,3%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (19,2%). Das RR beträgt 2,14 [95%-KI: 0,88; 5,18] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 2,04 [95%-KI: 0,82; 5,09] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0953 und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,1410.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (41,2%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (24,0%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (12,5%). Das RR beträgt 3,29 [95%-KI: 1,21; 8,96] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,92 [95%-KI: 0,61; 6,08] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0126 und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,3075.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (40,7%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (39,3%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (18,0%). Das RR beträgt 2,26 [95%-KI: 1,15; 4,44] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 2,18 [95%-KI: 1,11; 4,29] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0176 und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0193. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die

Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Plazebo
gepoolte Studien 304 / 305 / 306									
Perampanel 4mg/Tag	Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	54	22	40,7	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	2,44	1,44; 4,15	0,0017
Perampanel 8mg/Tag		124	50	40,3			2,42	1,51; 3,88	<0.0001
Perampanel 12mg/Tag		53	17	32,1			1,92	1,08; 3,42	0,0408
Plazebo		108	18	16,7					
Perampanel, alle Dosierungen		231	89	38,5			2,31	1,47; 3,63	<0.0001

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 84.4 (Eisai 2012)

RR: Relatives Risiko; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) in der Lamotrigin-Subpopulation war in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe höher (40,7%) als in der Plazebo-Gruppe (16,7%). Das dazugehörige RR für Perampanel 4mg/Tag vs. Plazebo beträgt 2,44 [95%-KI: 1,44; 4,15]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0017.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (40,3%) gegenüber Plazebo (16,7%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Plazebo beträgt 2,42 [95%-KI: 1,51; 3,88]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei $<0,0001$.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304 und 305, da die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe (32,1%) gegenüber Plazebo (16,7%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 12mg/Tag vs. Plazebo beträgt 1,92 [95%-KI: 1,08; 3,42]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,0408.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel zu einer höheren Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) in der Lamotrigin-Gruppe (38,5%) gegenüber Plazebo führt (16,7%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 2,31 [95%-KI: 1,47; 3,63]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel bei $<0,0001$.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=1,56; 95%-KI: 1,19; 2,05; p=0,0017; 8mg/Tag: RR=1,70; 95%-KI: 1,37; 2,11; p<0,0001; 12mg/Tag: RR=1,65; 95%-KI: 1,29; 2,09; p<0,0001) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=1,66; 95%-KI: 1,36; 2,02; p<0,0001) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe.
- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.
- Die Betrachtung der Lamotrigin-Subgruppe (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass unter Perampanel sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=2,44; 95%-KI: 1,44; 4,15; p=0,0017; 8mg/Tag: RR=2,42; 95%-KI: 1,51; 3,88; p<0,0001; 12mg/Tag: RR=1,92; 95%-KI: 1,08; 3,42; p=0,0408) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) von Perampanel (RR=2,31; 95%-KI: 1,47; 3,63; p<0,0001) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe.
- Für den Zusatznutzen von Perampanel lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie aus Lamotrigin und bis zu zwei weiteren AEDs unabhängig von der Tagesdosierung eine signifikant höhere Responder-Rate bei Patienten mit komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit Lamotrigin und ein oder zwei anderen AEDs.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.9. Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung der Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 305	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Studie 306	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$, ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: CSR 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=133; Plazebo; 121) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 51 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 52 mit 12mg/Tag Perampanel behandelten Patienten und 56 mit Plazebo behandelten Patienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121; Plazebo: 136) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 44 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 43 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 48 mit Plazebo behandelten Patienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das

Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT FAS (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: 184) berechnet. Zur Erhebung dieses Endpunktes wurden alle randomisierten Patienten aus dem ITT FAS mit sekundär generalisierten Anfällen betrachtet. Dementsprechend gingen 67 mit 2mg/Tag Perampanel behandelten Patienten, 71 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 62 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 69 mit Plazebo behandelte Patienten in die Auswertung ein. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Placebo
Studie 304									
Perampanel 8mg/Tag	Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	51	34	66,7	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	1,78	1,20; 2,63	0,0033
Perampanel 12mg/Tag		52	31	59,6			1,59	1,06; 2,38	0,0211
Placebo		56	21	37,5					
Studie 305									
Perampanel 8mg/Tag	Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	44	22	50,0	ITT FAS - Erhaltungs-Phase; LOCF	RR	2,00	1,13; 3,54	0,0068
Perampanel 12mg/Tag		43	20	46,5			1,86	1,04; 3,34	0,0964
Placebo		48	12	25,0					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie 306									
Perampanel 4mg/Tag	Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	71	35	49,3	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	1,10	0,77; 1,56	0,6317
Perampanel 8mg/Tag		62	39	62,9			1,40	1,01; 1,94	0,1779
Plazebo		69	31	44,9					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 84.1 (Eisai 2012)

RR: Relatives Risiko; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (66,7%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (59,6%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (37,5%). Das RR beträgt 1,78 [95%-KI: 1,20; 2,63] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,59 [95%-KI: 1,06; 2,38] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei 0,0033 und 0,0211.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (50,0%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (46,5%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (25,0%). Das RR beträgt 2,00 [95%-KI: 1,13; 3,54] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,86 [95%-KI: 1,04; 3,34] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei 0,0068 bei Behandlung mit 8mg/Tag und bei 0,0964 bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (49,3%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (62,9%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (44,9%). Das RR beträgt 1,10 [95%-KI: 0,77; 1,56] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,40 [95%-KI: 1,01; 1,94] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,6317 und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,1779. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied				
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Plazebo	
gepoolte Studien 304 / 305 / 306										
Perampanel 4mg/Tag	Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	71	35	49,3	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	1,33	0,98; 1,81	0,0755	
Perampanel 8mg/Tag		157	95	60,5			1,64	1,30; 2,06	<0.0001	
Perampanel 12mg/Tag		95	51	53,7			1,45	1,11; 1,90	0,0083	
Plazebo		173	64	37,0						
Perampanel, alle Dosierungen		323	181	56,0			1,51	1,22; 1,88	<0.0001	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISE (Eisai Ltd. 2011b); Daten aus Source Table 84.1 (Eisai 2012)

RR: Relatives Risiko; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) war in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe höher (49,3%) als in der Plazebo-Gruppe (37,0%). Das dazugehörige RR für Perampanel 4mg/Tag vs. Plazebo beträgt 1,33 [95%-KI: 0,98; 1,81]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0755.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (60,5%) gegenüber Plazebo (37,0%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Plazebo beträgt 1,64 [95%-KI: 1,30; 2,06]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei $<0,0001$.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304 und 305, da die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe (53,7%) gegenüber Plazebo (37,0%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 12mg/Tag vs. Plazebo beträgt 1,45 [95%-KI: 1,11; 1,90]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,0083.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel zu einer höheren Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) (56,0%) gegenüber Plazebo führt (37,0%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,51 [95%-KI: 1,22; 1,88]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel bei $<0,0001$.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Plazebo
Studie 304									
Perampanel 8mg/Tag	Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	10	5	50,0	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	2,25	0,57; 8,86	0,3498
Perampanel 12mg/Tag		13	9	69,2			3,12	0,87; 11,5	0,0805
Plazebo		9	2	22,2					
Studie 305									
Perampanel 8mg/Tag	Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	15	4	26,7	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	1,87	0,40; 8,65	0,6513
Perampanel 12mg/Tag		9	6	66,7			4,67	1,19; 18,25	0,0228
Plazebo		14	2	14,3					

Studie 306									
Perampanel 4mg/Tag	Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	24	15	62,5	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	1,19	0,70; 2,01	0,5496
Perampanel 8mg/Tag		24	18	75,0			1,42	0,88; 2,31	0,1982
Plazebo		19	10	52,6					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 84.4 (Eisai 2012)

RR: Relatives Risiko; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (50,0%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (69,2%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (22,2%). Das RR beträgt 2,25 [95%-KI: 0,57; 8,86] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 3,12 [95%-KI: 0,87; 11,15] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,3498 und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,0805.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 8mg/Tag Perampanel (26,7%) und die mit 12mg/Tag Perampanel (66,7%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (14,3%). Das RR beträgt 1,87 [95%-KI: 0,40; 8,65] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 4,67 [95%-KI: 1,19; 18,25] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,6513 und bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,0228.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) der Lamotrigin-Subpopulation des ITT FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die mit 4mg/Tag Perampanel (62,5%) und die mit 8mg/Tag Perampanel (75,0%) behandelten Gruppen als für die Plazebo-Gruppe (52,6%). Das RR beträgt 1,19 [95%-KI: 0,70; 2,01] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,42 [95%-KI: 0,88; 2,31] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Die p-Werte für die Unterschiede zur Plazebo-Gruppe lagen bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,5496 und bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,1982. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert ggü. Plazebo
gepoolte Studien 304 / 305 / 306									
Perampanel 4mg/Tag	Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	24	15	62,5	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	RR	1,88	1,11; 3,18	0,0381
Perampanel 8mg/Tag		49	27	55,1			1,65	1,01; 2,72	0,0567
Perampanel 12mg/Tag		22	15	68,2			2,05	1,22; 3,42	0,0096
Plazebo		42	14	33,3					
Perampanel, alle Dosierungen		95	57	60,0			1,80	1,14; 2,85	0,0053

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 84.4 (Eisai 2012)

RR: Relatives Risiko; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT FAS: engl. Intention to Treat Full Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ggü: gegenüber

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) in der Lamotrigin-Subpopulation war in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe höher (62,5%) als in der Placebo-Gruppe (33,3%). Das dazugehörige RR für Perampanel 4mg/Tag vs. Placebo beträgt 1,88 [95%-KI: 1,11; 3,18]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 4mg/Tag Perampanel bei 0,0381.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 8mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304, 305 und 306, da die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) in der Lamotrigin-Subpopulation der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (55,1%) gegenüber Placebo (33,3%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 8mg/Tag vs. Placebo beträgt 1,65 [95%-KI: 1,01; 2,72]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 8mg/Tag Perampanel bei 0,0567.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Die Ergebnisse der gepoolten Analyse von 12mg/Tag Perampanel bestätigen die Ergebnisse der Studien 304 und 305, da die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) in der Lamotrigin-Subpopulation der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe (68,2%) gegenüber Placebo (33,3%) höher ausfiel. Das dazugehörige RR für Perampanel 12mg/Tag vs. Placebo beträgt 2,05 [95%-KI: 1,22; 3,42]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit 12mg/Tag Perampanel bei 0,0096.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Die über alle Dosierungen hinweg gepoolte Analyse von Perampanel zeigt, dass Perampanel zu einer höheren Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) in der Lamotrigin-Subpopulation (60,0%) gegenüber Placebo führt (33,3%). Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Placebo beträgt 1,80 [95%-KI: 1,14; 2,85]. Der p-Wert für den Unterschied zur Placebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel bei 0,0053.

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 zeigte, dass unter Perampanel mit Ausnahme der 4mg/Tag Dosierung sowohl in den einzelnen Dosierungen (8mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=1,33; 95%-KI: 0,98; 1,81; p=0,0755; 8mg/Tag: RR=1,64; 95%-KI: 1,30; 2,06; p<0,0001; 12mg/Tag:

RR=1,45; 95%-KI: 1,11; 1,90; p=0,0083) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) (RR=1,51; 95%-KI: 1,22; 1,88; p<0.0001) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe. Die 4mg/Tag Perampanel-Gruppe verfehlt dabei das statistische Signifikanzniveau nur sehr knapp.

- Daraus lässt sich der Nutzen von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei individuell therapierten Epilepsiepatienten ab 12 Jahren schlussfolgern.
- Die Betrachtung der Lamotrigin-Subgruppe (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass unter Perampanel mit Ausnahme der 8mg/Tag Dosierung sowohl in den einzelnen Dosierungen (4mg/Tag und 12mg/Tag) (4mg/Tag: RR=1,88; 95%-KI: 1,11; 3,18; p=0,0381; 8mg/Tag: RR=1,65, 95%-KI: 1,01; 2,72; p=0,0567; 12mg/Tag: RR=2,05; 95%-KI: 1,22; 3,42; p=0,0096) als auch in den gepoolten Dosierungen (4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag) von Perampanel (RR=1,80; 95%-KI: 1,14; 2,85; p=0,0053) statistisch signifikant mehr Patienten eine Anfallsreduktion von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ aufwiesen als Patienten in der Placebo-Gruppe. Die 8mg/Tag Perampanel-Gruppe verfehlt dabei das statistische Signifikanzniveau nur äußerst knapp.
- Für den Zusatznutzen von Perampanel lässt sich schlussfolgern, dass die zusätzliche Gabe von Perampanel zu einer Basistherapie aus Lamotrigin und bis zu zwei weiteren AEDs unabhängig von der Tagesdosierung eine signifikant höhere Responder-Rate bei Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen bewirkt als die in der Placebo-Gruppe eingesetzten Kombinationstherapien mit Lamotrigin und einem oder zwei anderen AEDs.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.10. Gesamtmortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Todesfälle (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)
Studie 305	Anzahl der Todesfälle (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)
Studie 306	Anzahl der Todesfälle (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUEs)

SUE: schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Desweiteren entzieht sich die Feststellung der Gesamtanzahl von Todesfällen jeglichen subjektiven Einflüssen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Desweiteren entzieht sich die Feststellung der Gesamtanzahl von Todesfällen jeglichen subjektiven Einflüssen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Desweiteren entzieht sich die Feststellung der Gesamtanzahl von Todesfällen jeglichen subjektiven Einflüssen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied			
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Studie 304									
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Todesfälle	133	0	0	SAS	RR			
Perampanel 12mg/Tag		134	0	0					
Plazebo		121	0	0					
Studie 305									
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Todesfälle	129	0	0	SAS	RR			
Perampanel 12mg/Tag		121	0	0					
Plazebo		136	0	0					
Studie 306									
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Todesfälle	172	0	0	SAS	RR			
Perampanel 8mg/Tag		169	0	0					
Plazebo		185	0	0					

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Es traten während der Behandlung und auch 30 Tage nach der letzten Einnahme keine unerwarteten Todesfälle im Rahmen der Epilepsie (SUDEP) oder infolge anderer Ursachen auf.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Es traten während der Behandlung und auch 30 Tage nach der letzten Einnahme keine unerwarteten Todesfälle im Rahmen der Epilepsie (SUDEP) oder infolge anderer Ursachen auf.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Es traten während der Behandlung und auch 30 Tage nach der letzten Einnahme keine unerwarteten Todesfälle im Rahmen der Epilepsie (SUDEP) oder infolge anderer Ursachen auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da weder in den Perampanel-Gruppen noch in der Placebo-Gruppe Todesfälle aufgetreten sind, ist eine gepoolte Darstellung der Häufigkeit, sowie die Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation unnötig.

Zusammenfassung der Ergebnisse für Gesamtmortalität:

- Nach Randomisierung der Patienten zu den entsprechenden Studienarmen sind weder während der Behandlung noch 30 Tage nach der letzten Einnahme Todesfälle in den drei pivotalen plazebokontrollierten klinischen Doppelblindstudien zu Perampanel aufgetreten. Zwischen den Ergebnissen der gepoolten Daten der Gesamtpopulation und der Lamotrigin-Subpopulation existieren keine Unterschiede.
- Das Risiko für einen plötzlich auftretenden, unerwarteten Tod bei Epilepsie (SUDEP) erscheint bei Patienten mit unzureichend kontrollierten generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erhöht. Aus den Ergebnisse einer kombinierten Betrachtung von drei Fall-Kontroll-Studien schlossen Hesdorffer et al., dass eine erfolgreiche Kontrolle generalisierter tonisch-klonischer Anfälle auch durch Intensivierung der antiepileptischen Therapie herbeigeführt werden müsse, um die Inzidenz von SUDEP als fatalem Outcome bei Epilepsie zu reduzieren (Hesdorffer et al. 2012). Da in den in diese Betrachtungen zu Nutzen und Zusatznutzen von Perampanel eingeschlossenen

Studien keine Todesfälle auftraten, ist eine Bewertung entlang dieses Parameters vs. Placebo nicht sinnvoll. Dennoch weisen neuere Auswertungen der Daten aus randomisierten, Placebo-kontrollierten AED-Studien im add-on Design bei therapierefraktären Patienten darauf hin, dass die Behandlung mit Verum in adäquater Dosierung gegenüber Placebo mit einer deutlich geringeren Inzidenz für SUDEP einhergeht (Ryvlin et al. 2011). Da auch Perampanel einen Wirksamkeitsvorteil gegenüber Placebo in der Reduktion der Gesamtanfallsfrequenz besitzt und insbesondere auch wirksam in der Reduktion von sekundär generalisierten Anfällen ist, liegt der Schluss nahe, dass auch die Inzidenz von SUDEP durch den Einsatz von Perampanel reduziert werden könnte.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.11. Unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse gesamt

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs (unter Berücksichtigung jeglicher UEs) Jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.
Studie 305	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs (unter Berücksichtigung jeglicher UEs) Jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.
Studie 306	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs (unter Berücksichtigung jeglicher UEs) Jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.

UEs: Unerwünschte Ereignisse

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse gesamt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	133	117	88,0	SAS	RR	1,06	0,96; 1,18
Perampanel 12mg/Tag		134	123	91,8			1,11	1,01; 1,22
Plazebo		121	100	82,6				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	129	112	86,8	SAS	RR	1,27	1,11; 1,45
Perampanel 12mg/Tag		121	104	86,0			1,26	1,10; 1,44
Plazebo		136	93	68,4				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	172	111	64,5	SAS	RR	1,18	1,00; 1,40
Perampanel 8mg/Tag		169	121	71,6			1,31	1,12; 1,54
Plazebo		185	101	54,6				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; RCT: engl. Randomized Controlled Trial ; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

UEs traten bei 100 Patienten (82,6%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 117 (88,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel Gruppe und bei 123 Patienten (91,8%) aus der 12mg/Tag Perampanel Gruppe auf. Das RR zu Plazebo beträgt für 8mg/Tag Perampanel 1,06 [95%-KI: 0,96; 1,18] und 1,11 [95%-KI: 1,01; 1,22] für 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

UEs traten bei 93 Patienten (68,4%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 112 (86,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel Gruppe und bei 104 Patienten (86,0%) aus der 12mg/Tag Perampanel Gruppe auf. Das RR zu Plazebo beträgt für 8mg/Tag Perampanel 1,27 [95%-KI: 1,11; 1,45] und 1,26 [95%-KI: 1,10; 1,44] für 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UEs traten bei 101 Patienten (54,6%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 111 (64,5%) aus der 4mg/Tag Perampanel Gruppe und bei 121 Patienten (71,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel Gruppe auf. Das RR zu Plazebo beträgt für 4mg/Tag Perampanel 1,18 [95%-KI: 1,00; 1,40] und 1,31 [95%-KI: 1,12; 1,54] für 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	172	111	64,5	SAS	RR	0,97	0,85; 1,10
Perampanel 8mg/Tag		431	350	81,2			1,22	1,13; 1,32
Perampanel 12mg/Tag		255	227	89,0			1,34	1,24; 1,45
Plazebo		442	294	66,5				
Perampanel alle Dosierungen		858	688	80,2			1,21	1,12; 1,30

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; RCT: engl. Randomized Controlled Trial ; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: UEs traten bei 111 Patienten (64,5%), die mit 4mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Plazebo beträgt 0,97 [95%-KI: 0,85; 1,10].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: UEs traten bei 350 Patienten (81,2%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Plazebo beträgt 1,22 [95%-KI: 1,13; 1,32].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: UEs traten bei 227 Patienten (89,0%), die mit 12mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Plazebo beträgt 1,34 [95%-KI: 1,24; 1,45].

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: UEs traten bei 688 Patienten (80,2%) aller mit Perampanel behandelten Patienten auf. Das RR zu Plazebo beträgt 1,21 [95%-KI: 1,12; 1,30].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	37	33	89,2	SAS	RR	1,03	0,86; 1,24
Perampanel 12mg/Tag		34	29	85,3			0,99	0,81; 1,21
Plazebo		29	25	86,2				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	39	34	87,2	SAS	RR	1,07	0,87; 1,32
Perampanel 12mg/Tag		27	25	92,6			1,14	0,94; 1,39
Plazebo		32	26	81,3				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	61	34	55,7	SAS	RR	1,00	0,72; 1,39
Perampanel 8mg/Tag		61	47	77,0			1,39	1,05; 1,83
Plazebo		54	30	55,6				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; RCT: engl. Randomized Controlled Trial ; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

UEs traten bei 25 Patienten (86,2%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 33 (89,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel Gruppe und bei 29 Patienten (85,3%) aus der 12mg/Tag Perampanel Gruppe auf. Das RR zu Plazebo beträgt für 8mg/Tag Perampanel 1,03 [95%-KI: 0,86; 1,24] und 0,99 [95%-KI: 0,81; 1,21] für 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

UEs traten bei 26 Patienten (81,3%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 34 (87,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel Gruppe und bei 25 Patienten (92,6%) aus der 12mg/Tag Perampanel Gruppe auf. Das RR zu Plazebo beträgt für 8mg/Tag Perampanel 1,07 [95%-KI: 0,87; 1,32] und 1,14 [95%-KI: 0,94; 1,39] 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UEs traten bei 30 Patienten (55,6%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 34 (55,7%) aus der 4mg/Tag Perampanel Gruppe und bei 47 Patienten (77,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel Gruppe auf. Das RR zu Plazebo beträgt für 4mg/Tag Perampanel 1,00 [95%-KI: 0,72; 1,39] und 1,39 [95%-KI: 1,05; 1,83] 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UEs	61	34	55,7	SAS	RR	0,79	0,61; 1,02
Perampanel 8mg/Tag		137	114	83,2			1,18	1,03; 1,36
Perampanel 12mg/Tag		61	54	88,5			1,26	1,08; 1,46
Plazebo		115	81	70,4				
Perampanel alle Dosierungen		259	202	78,0			1,11	0,97; 1,27

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; RCT: engl. Randomized Controlled Trial ; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: UEs traten bei 34 Patienten (55,7%), die mit 4mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Plazebo beträgt 0,79 [95%-KI: 0,61; 1,02].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: UEs traten bei 114 Patienten (83,2%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Plazebo beträgt 1,18 [95%-KI: 1,03; 1,36].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: UEs traten bei 54 Patienten (88,5%), die mit 12mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Plazebo beträgt 1,26 [95%-KI: 1,08; 1,46].

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: UEs traten bei 202 Patienten (78,0%) aller mit Perampanel behandelten Patienten auf, während bei 81 Patienten (70,4%) den gepoolten Plazebo-Gruppen UEs auftraten. Das RR zu Plazebo beträgt 1,11 [95%-KI: 0,97; 1,27].

Zusammenfassung der Ergebnisse für UEs gesamt:

- Bei der Betrachtung des Nutzens anhand der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UEs bei Patienten unter einer Tagesdosis von 4mg/Tag Perampanel in Zusatztherapie gegenüber Patienten, die zusätzlich zur Basistherapie Plazebo erhielten (RR=0,97; 95%-KI: 0,85; 1,10). Für die Patienten unter den 8mg/Tag und 12mg/Tag Dosierungen sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UEs bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten in der Plazebo-Gruppe (8mg/Tag: RR=1,22; 95%-KI: 1,13; 1,32; 12mg/Tag: RR=1,34; 95%-KI: 1,24; 1,45). Allerdings lassen sich diese Ergebnisse hauptsächlich auf die UE Schwindel und Somnolenz zurückführen, die gemäß „4.8 Nebenwirkungen“ der Fachinformation sehr häufige UEs von Perampanel sind. Analysen zeigen, dass sowohl das UE Somnolenz als auch das UE Schwindel zum Großteil in leichter oder mäßiger Ausprägung vorlagen (siehe Tabelle 20.5-4 in ISS (Eisai 2011b)). Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass mit Perampanel der Basistherapie von ein bis drei AEDs ein weiterer Wirkstoff hinzugefügt wurde und sich somit das Risiko für das Auftreten weiterer UEs oder für die Verstärkung der Ausprägung bereits vorher bestehender UEs, v.a. bei der Gabe von hohen Dosierungen erhöht. Außerdem macht dies deutlich, dass eine Zusatztherapie unter Perampanel wie auch unter anderen AEDs immer unter Beachtung der Verträglichkeit sowie mit dem Ziel der Anfallsreduktion (dose to response) patientenindividuell ermittelt wird, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.
- Bei der Betrachtung des Zusatznutzens anhand der Lamotrigin-Subpopulation (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie

erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 sprechen die Ergebnisse ebenfalls für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit bezüglich des Auftreten von UEs zwischen Patienten die 4mg/Tag Perampanel zusätzlich zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten und Patienten die Plazebo zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Sowohl für die 8mg/Tag als auch für die 12mg/Tag Perampanel-Gruppe sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit (8mg/Tag: RR=1,18; 95%-KI: 1,03; 1,36; 12mg/Tag: RR=1,26; 95%-KI: 1,08; 1,46). Für die gepoolten Perampaneldosierungen lassen die Ergebnisse demgegenüber eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit bezüglich des Auftreten von UEs zwischen Patienten, die 4mg/Tag bis einschließlich 12mg/Tag Perampanel zusätzlich zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten und Patienten, die Plazebo zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten, vermuten (RR=1,11; 95%-KI: 0,97; 1,27).

- Es muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass keine statistischen Tests für die Sicherheitsendpunkte durchgeführt wurden. Das liegt einerseits daran, dass die Sicherheitsendpunkte in den zugrunde liegenden pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Andererseits ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie im Gesamten, die Problematik des multiplen Testens (family wise error rate) zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck müsste eine Korrektur vorgenommen werden, die das Signifikanzniveau entsprechend absenkt. Ein solches Absenken des Alphaniveaus zieht immer eine Erhöhung des Typ-II Fehlers nach sich, welcher insbesondere bei UEs vermieden werden sollte. Daher werden für die Sicherheitsendpunkte keine p-Werte berichtet und bei den RRs und 95%-KIs werden die konservativen, nicht entsprechend korrigierten RRs und 95%-KIs präsentiert. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftreten von UEs sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit in der Lamotrigin-Subpopulation zwischen Patienten in den Perampanel-Gruppen im Vergleich zu Patienten in der Plazebo-Gruppe.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.12. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig zum Tode führt, lebensbedrohend ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung führt, zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsdefekt führt oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung medizinisch bedeutsames Ereignis ^a .
Studie 305	Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig zum Tode führt, lebensbedrohend ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung führt, zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsdefekt führt oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung medizinisch bedeutsames Ereignis ^a .
Studie 306	Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das dosisunabhängig zum Tode führt, lebensbedrohend ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung führt, zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsdefekt führt oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung medizinisch bedeutsames Ereignis ^a .

^a medizinisch bedeutsam entspricht engl. „medically important“ – ein Ereignis, das nicht unmittelbar den Tod, eine lebensbedrohliche Situation oder einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatte, aber Maßnahmen erforderlich macht, um einen solchen Ausgang zu verhindern. Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

SUE: engl. Serious Adverse Event; SUEs: engl. Serious Adverse Events

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention-To-Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) gesamt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	133	8	6,0	SAS	RR	1,21	0,43; 3,40
Perampanel 12mg/Tag		134	9	6,7			1,35	0,50; 3,69
Plazebo		121	6	5,0				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	129	10	7,8	SAS	RR	1,51	0,59; 3,84
Perampanel 12mg/Tag		121	12	9,9			1,93	0,78; 4,74
Plazebo		136	7	5,1				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	172	6	3,5	SAS	RR	0,72	0,26; 1,97
Perampanel 8mg/Tag		169	6	3,6			0,73	0,27; 2,01
Plazebo		185	9	4,9				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

SUEs fanden sich bei 6 Patienten (5,0%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 8 (6,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe und bei 9 Patienten (6,7%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe. Das RR betrug 1,21 [95%-KI: 0,43; 3,40] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,35 [95%-KI: 0,50; 3,69] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Bei der Mehrzahl der Patienten bildeten sich die SUEs vollständig zurück, in der Plazebo-Gruppe kam es bei 4 von 6 Patienten zur vollständigen Rückbildung, in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe bei 7 von 8 Patienten und in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe bei 9 von 9 Patienten.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

SUEs traten in der Plazebo-Gruppe weniger häufig auf als in den mit Perampanel behandelten Gruppen, mit 7 betroffenen Patienten in der Plazebo-Gruppe (5,1%), 10 betroffenen Patienten in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (7,8%) und 12 betroffenen Patienten in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe (9,9%). Das RR betrug 1,51 [95%-KI: 0,59; 3,84] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,93 [95%-KI: 0,78; 4,74] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Bei der Mehrzahl der Patienten bildeten sich die SUEs vollständig zurück, in der Plazebo-Gruppe kam es bei 7 von 7 Patienten zur vollständigen Rückbildung, in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe bei 9 von 10 Patienten und in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe bei 11 von 12 Patienten.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

SUEs traten in der Plazebo-Gruppe bei 9 Patienten (4,9%), in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe bei 6 Patienten (3,5%) und in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe bei 6 Patienten (3,6%) auf. Das RR betrug 0,72 [95%-KI: 0,26; 1,97] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 0,73 [95%-KI: 0,27; 2,01] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Bei der Mehrzahl der Patienten bildeten sich die SUEs vollständig zurück, in der Plazebo-Gruppe kam es bei 7 von 9 Patienten zur vollständigen Rückbildung, in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe bei 4 von 6 Patienten und in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe bei 6 von 6 Patienten. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	172	6	3,5	SAS	RR	0,70	0,29; 1,70
Perampanel 8mg/Tag		431	24	5,6			1,12	0,64; 1,96
Perampanel 12mg/Tag		255	21	8,2			1,65	0,93; 2,95
Plazebo		442	22	5,0				
Perampanel alle Dosierungen		858	51	5,9			1,19	0,73; 1,94

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: SUEs traten bei 6 Patienten (3,5%), die mit 4mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Plazebo beträgt 0,70 [95%-KI: 0,29; 1,70]. Bei der Mehrzahl der Patienten stellte sich eine vollständige Erholung ein, in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe erholten sich 4 von 6 Patienten vollständig,

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: SUEs traten bei 24 Patienten (5,6%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Plazebo beträgt 1,12 [95%-KI: 0,64; 1,96]. Bei der Mehrzahl der Patienten stellte sich eine vollständige Erholung ein, in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe erholten sich 22 von 24 Patienten vollständig,

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: SUEs traten bei 21 Patienten (8,2%), die mit 12mg/Tag Perampanel behandelt wurden, auf. Das RR zu Plazebo beträgt 1,65 [95%-KI: 0,93; 2,95]. Bei der Mehrzahl der Patienten stellte sich eine vollständige Erholung ein, in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe erholten sich 20 von 21 Patienten vollständig,

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: SUEs traten bei 51 Patienten (5,9%) aller mit Perampanel behandelten Patienten auf. Das RR zu Plazebo beträgt 1,19 [95%-KI: 0,73; 1,94]. Bei der Mehrzahl der Patienten stellte sich eine vollständige Erholung ein, in den Perampanel-Gruppen erholten sich 46 von 51 Patienten vollständig.

Die Häufigkeit des Auftretens von SUEs war insgesamt bei den Dosierungen 4mg/Tag und 8mg/Tag vergleichbar mit der Rate in der Plazebo-Gruppe (3,5% bzw 5,6%, Plazebo 5,9%).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	37	3	8,1	SAS	RR	2,35	0,26; 21,44
Perampanel 12mg/Tag		34	0	0,0				
Plazebo		29	1	3,4				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	39	2	5,1	SAS	RR	0,82	0,12; 5,50
Perampanel 12mg/Tag		27	3	11,1				
Plazebo		32	2	6,3				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	61	1	1,6	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		61	3	4,9				
Plazebo		54	0	0,0				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

SUEs fanden sich bei 1 Patienten (3,4%) aus der Plazebo-Gruppe und bei 3 Patienten (8,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel Gruppe. Das RR beträgt 2,35 [95%-KI: 0,26; 21,44] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. In der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe trat kein SUE auf, daher kann das entsprechende RR nicht berechnet werden.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

SUEs fanden sich bei 2 Patienten aus der Plazebo-Gruppe (6,3%), bei 2 Patienten in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe (5,1%) und 3 Patienten in der 12mg/Tag Perampanel Gruppe (11,1%). Das RR beträgt 0,82 [95%-KI: 0,12; 5,50] für 8mg Perampanel vs. Plazebo und 1,78 [95%-KI: 0,32; 9,87] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

SUEs traten bei 1 Patienten (1.6%) in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe und bei 3 Patienten (4.9%) in der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. In der Plazebo-Gruppe traten keine SUE auf. Eine Berechnung der entsprechenden RRs und 95%-KIs wurde daher nicht durchgeführt. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel, 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUEs	61	1	1,6	SAS	RR	0,63	0,07; 5,91
Perampanel 8mg/Tag		137	8	5,8			2,24	0,61; 8,24
Perampanel 12mg/Tag		61	3	4,9			1,89	0,39; 9,06
Plazebo		115	3	2,6				
Perampanel alle Dosierungen		259	12	4,6			1,78	0,51; 6,17

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: SUEs traten bei 1 Patienten (1,6%), der mit 4mg/Tag Perampanel behandelt wurde, auf. Das RR zu Plazebo beträgt 0,63 [95%-KI: 0,07; 5,91].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: SUEs traten bei 8 Patienten (5,8%) die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden auf. Das RR zu Plazebo beträgt 2,24 [95%-KI: 0,61; 8,24].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: SUEs traten bei 3 Patienten (4,9%) die mit 12mg/Tag Perampanel behandelt wurden auf. Das RR zu Plazebo beträgt 1,89 [95%-KI: 0,39; 9,06].

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: SUEs traten bei 12 Patienten (4,6%) aller mit Perampanel behandelten Patienten auf. Das RR zu Plazebo beträgt 1,78 [95%-KI: 0,51; 6,17].

Zusammenfassung der Ergebnisse für SUEs gesamt:

- Bei der Betrachtung des Nutzens anhand der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SUEs bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich zu Patienten der Plazebo-Gruppe. Für die 4mg/Tag Perampanel Dosierung ergab sich sogar ein relativer Risikoschätzer von <1 (RR=0,70; 95%-KI: 0,29; 1,70), was dadurch begründet werden kann, dass nur 3,5% der Patienten unter Perampanel, aber 5,0% der Patienten in der Plazebo-Gruppe ein SUE berichteten.
- Bei der Betrachtung des Zusatznutzens anhand der Lamotrigin-Subpopulation (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Gesamtpopulation: Bei allen Dosierungen von Perampanel (sowohl Einzeldosierungen als auch gepoolt) sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SUEs bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Plazebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.13. Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen
Studie 305	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen
Studie 306	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UEs: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134; Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren

bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169, Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	133	9	6,8	SAS	RR	1,02	0,41; 2,57
Perampanel 12mg/Tag		134	26	19,4			2,93	1,38; 6,23
Plazebo		121	8	6,6				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	129	12	9,3	SAS	RR	2,11	0,82; 5,45
Perampanel 12mg/Tag		121	23	19,0			4,31	1,82; 10,23
Plazebo		136	6	4,4				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	172	5	2,9	SAS	RR	0,77	0,25; 2,38
Perampanel 8mg/Tag		169	12	7,1			1,88	0,76; 4,66
Plazebo		185	7	3,8				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

UEs waren der Grund für den Abbruch der Studie bei 8 Patienten (6,6%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 9 Patienten (6,8%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, und bei 26 Patienten (19,4%), die mit 12mg/Tag Perampanel behandelt wurden. Das RR für 8mg/Tag Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 1,02 [95%-KI: 0,41; 2,57] und 2,93 [95%-KI: 1,38; 6,23] für 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

UEs waren der Grund für den Abbruch der Studie bei 6 Patienten (4,4%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 12 Patienten (9,3%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, und bei 23 Patienten (19,0%), die mit 12mg/Tag Perampanel behandelt wurden. Das RR für 8mg/Tag Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 2,11 [95%-KI: 0,82; 5,45] und 4,31 [95%-KI: 1,82; 10,23] für 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UEs waren der Grund für den Abbruch der Studie bei 7 Patienten (3,8%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 5 Patienten (2,9%), die mit 4mg/Tag Perampanel behandelt wurden, und bei 12 Patienten (7,1%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden. Das RR für 4mg/Tag Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 0,77 [95%-KI: 0,25; 2,38] und 1,88 [95%-KI: 0,76; 4,66] für 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	172	5	2,9	SAS	RR	0,61	0,23; 1,60
Perampanel 8mg/Tag		431	33	7,7			1,61	0,95; 2,74
Perampanel 12mg/Tag		255	49	19,2			4,04	2,48; 6,58
Plazebo		442	21	4,8				
Perampanel alle Dosierungen		858	87	10,1			2,13	1,34; 3,39

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Aufgrund von UEs brachen insgesamt 5 Patienten (2,9%) die mit 4mg/Tag Perampanel behandelt wurden die Studie vorzeitig ab. Das RR für 4mg/Tag Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 0,61 [95%-KI: 0,23; 1,60].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Aufgrund von UEs brachen insgesamt 33 Patienten (7,7%) die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden die Studie vorzeitig ab. Das RR für 8mg/Tag Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 1,61 [95%-KI: 0,95; 2,74].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Aufgrund von UEs brachen insgesamt 49 Patienten (19,2%) die mit 12mg/Tag Perampanel behandelt wurden die Studie vorzeitig ab. Das RR für 12mg/Tag Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 4,04 [95%-KI: 2,48; 6,58].

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: Aufgrund von UEs brachen insgesamt 87 Patienten (10,1%) die mit Perampanel behandelt wurden die Studie vorzeitig ab. Das RR für Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 2,13 [95%-KI: 1,34; 3,39].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	37	6	16,2	SAS	RR	4,70	0,60; 36,91
Perampanel 12mg/Tag		34	5	14,7			4,26	0,53; 34,45
Plazebo		29	1	3,4				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	39	2	5,1	SAS	RR	1,64	0,16; 17,28
Perampanel 12mg/Tag		27	8	29,6			9,48	1,26; 71,10
Plazebo		32	1	3,1				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	61	1	1,6	SAS	RR	0,89	0,06; 13,81
Perampanel 8mg/Tag		61	2	3,3			1,77	0,17; 18,98
Plazebo		54	1	1,9				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

UEs waren der Grund für den Abbruch der Studie bei 1 Patienten (3,4%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 6 Patienten (16,2%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, und bei 5 Patienten (14,7%), die mit 12mg/Tag Perampanel behandelt wurden. Das RR für 8mg/Tag Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 4,70 [95%-KI: 0,60; 36,91] und 4,26 [95%-KI: 0,53; 34,45] für 12mg/Tag Perampanel.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

UEs waren der Grund für den Abbruch der Studie bei 1 Patienten (3,1%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 2 Patienten (5,1%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, und bei 8 Patienten (29,6%), die mit 12mg/Tag Perampanel behandelt wurden. Das RR für 8mg/Tag Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 1,64 [95%-KI: 0,16; 17,28] und 9,48 [95%-KI: 1,26; 71,10] für 12mg/Tag Perampanel.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UEs waren der Grund für den Abbruch der Studie bei 1 Patienten (1,9%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 1 Patienten (1,6%), der mit 4mg/Tag Perampanel behandelt wurden, und bei 2 Patienten (3,3%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden. Das RR für 4mg/Tag Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 0,89 [95%-KI: 0,06; 13,81] und 1,77 [95%-KI: 0,17; 18,98] für 8mg/Tag Perampanel. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel, 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg	Anzahl der Patienten, die wegen UEs die Studie abbrechen	61	1	1,6	SAS	RR	0,63	0,07; 5,91
Perampanel 8mg		137	10	7,3			2,80	0,79; 9,93
Perampanel 12mg		61	13	21,3			8,17	2,42; 27,57
Plazebo		115	3	2,6				
Perampanel alle Dosierungen		259	24	9,3			3,55	1,09; 11,56

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Aufgrund von UEs brach 1 Patient (1,6%), der mit 4mg/Tag Perampanel behandelt wurde, die Therapie vorzeitig ab. Das RR für 4mg/Tag Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 0,63 [95%-KI: 0,07; 5,91].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Aufgrund von UEs brachen insgesamt 10 Patienten (7,3%), die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wurden, die Therapie vorzeitig ab. Das RR für 8mg/Tag Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 2,80 [95%-KI: 0,79; 9,93].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Aufgrund von UEs brachen insgesamt 13 Patienten (21,3%), die mit 12mg/Tag Perampanel behandelt wurden, die Therapie vorzeitig ab. Das RR für 12mg/Tag Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 8,17 [95%-KI: 2,42; 27,57].

Gepoolte Analyse für alle Dosierungen von Perampanel: Aufgrund von UEs brachen insgesamt 24 Patienten (9,3%), die mit Perampanel behandelt wurden, die Therapie vorzeitig ab. Das RR für Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 3,55 [95%-KI: 1,09; 11,56].

Zusammenfassung der Ergebnisse für UEs, die zu einem Studienabbruch führten:

- Bei der Betrachtung des Nutzens anhand der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE-bedingten Studienabbrüchen bei Patienten unter 12mg/Tag Perampanel (RR=4,04; 95%-KI: 2,48; 6,58) im Vergleich zu Patienten in der Plazebo-Gruppe. Bei der 4mg/Tag Perampanel und 8mg/Tag Perampanel Dosierung sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE-bedingten Studienabbrüchen bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten in der Plazebo-Gruppe. In der 4mg/Tag war das RR sogar <1, d.h. es wurden weniger Abbrüche als in der Plazebo-Gruppe beobachtet.
- Die Betrachtung des Zusatznutzens anhand der Lamotrigin-Subpopulation (Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten) der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab ein ähnliches Bild wie bei der Gesamtpopulation: Die Ergebnisse sprechen für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten UE-bedingter Studienabbrüche bei Patienten unter der 12mg/Tag Dosierung Perampanel (RR=8,17; 95%-KI: 2,42; 27,57) als bei Patienten in der Plazebo-Gruppe. Bei der 4mg/Tag Perampanel und 8mg/Tag Perampanel Dosierung sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten UE-bedingter Studienabbrüche bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten in der Plazebo-Gruppe. In der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe war das RR sogar <1, d.h. es wurden weniger Abbrüche als in der Plazebo-Gruppe beobachtet. Zusätzlich muss an der Stelle sowohl für die Betrachtung des Nutzens als auch für die Betrachtung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei

Epilepsiepatienten ab 12 Jahren angemerkt werden, dass der hohe Anteil an Studienabbrechern unter der 12mg/Tag Dosierung von Perampanel nicht unerwartet ist. Die 12mg/Tag Dosierung stellt gemäß der gültigen Fachinformation das obere Ende der nachweislich wirksamen Perampanel Dosierungen dar. Die Behandlung der Epilepsie ist stark patientenindividuell und muss sorgfältig auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt werden. Der behandelnde Arzt muss die Dosis für jeden Patienten individuell ermitteln, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren. Im Rahmen einer Zulassungsstudie kann diese individuelle Entscheidung durch die zufällige Zuteilung zu einem Behandlungsarm mit einer vorgegebenen Dosierung des zu untersuchenden Medikaments in aller Regel nicht berücksichtigt und in einer geeigneten Weise wiedergegeben werden. Dadurch werden Patienten möglicherweise andere Dosierungen zugeteilt als dies im klinischen Alltag der Fall wäre. Außerdem erfolgt die Dosistitration im klinischen Alltag patientenindividuell und wird nicht in einem strengen einwöchigen Verfahren durchgeführt. Auch bei anderen Wirkstoffen konnte gezeigt werden, dass durch die patientenindividuelle Dosistitration im klinischen Alltag eine im Vergleich zu den jeweiligen klinischen Studien deutlich geringere Rate an UE-bedingten Studienabbrüchen auftrat (Perucca et al. 2000).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.14. Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Hautausschlag als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Hautausschlag als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Hautausschlag als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges

Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Stationäre Behandlung jeglicher Ursache für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Hautausschlag	133	3	2,3	SAS	RR	0,91	0,19; 4,42
Perampanel 12mg/Tag		134	2	1,5			0,60	0,10; 3,54
Plazebo		121	3	2,5				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Hautausschlag	129	6	4,7	SAS	RR	3,16	0,65; 15,39
Perampanel 12mg/Tag		121	3	2,5			1,69	0,29; 9,92
Plazebo		136	2	1,5				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Hautausschlag	172	4	2,3	SAS	RR	2,15	0,40; 11,60
Perampanel 8mg/Tag		169	3	1,8			1,64	0,28; 9,71
Plazebo		185	2	1,1				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Hautausschlag trat bei 3 Patienten (2,5%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 3 Patienten (2,3%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 2 Patienten (1,5%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,91 [95%-KI: 0,19; 4,42] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 0,60 [95%-KI: 0,10; 3,54] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Hautausschlag trat bei 2 Patienten (1,5%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 6 Patienten (4,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 3 Patienten (2,5%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 3,16 [95%-KI: 0,65; 15,39] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,69 [95%-KI: 0,29; 9,92] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Hautausschlag trat bei 2 Patienten (1,1%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 4 Patienten (2,3%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 3 Patienten (1,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 2,15 [95%-KI: 0,40; 11,60] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,64 [95%-KI: 0,28; 9,71] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Hautausschlag	172	4	2,3	SAS	RR	1,47	0,44; 4,95
Perampanel 8mg/Tag		431	12	2,8			1,76	0,70; 4,42
Perampanel 12mg/Tag		255	5	2,0			1,24	0,40; 3,86
Plazebo		442	7	1,6				
Perampanel alle Dosierungen		858	21	2,4			1,55	0,66; 3,61

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Hautausschlag trat bei 4 Patienten (2,3%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,47 [95%-KI: 0,44; 4,95].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Hautausschlag trat bei 12 Patienten (2,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,76 [95%-KI: 0,70; 4,42].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Hautausschlag trat bei 5 Patienten (2,0%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,24 [95%-KI: 0,40; 3,86].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Hautausschlag trat bei 21 Patienten (2,4%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,55 [95%-KI: 0,66; 3,61].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Hautausschlag	37	1	2,7	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		34	2	5,9				
Plazebo		29	0	0,0				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Hautausschlag	39	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		27	1	3,7				
Plazebo		32	0	0,0				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Hautausschlag	61	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		61	0	0,0				
Plazebo		54	0	0,0				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Hautausschlag trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei 1 Patienten (2,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 2 Patienten (5,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Plazebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Hautausschlag trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei keinem Patienten aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 1 Patienten (3,7%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Plazebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Hautausschlag trat bei keinem Patienten im Rahmen der Studie 306 in der Lamotrigin-Subpopulation auf. Da es keine Ereignisse gab, wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Unerwünschtes Ereignis: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit einem UE: Hautausschlag	61	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		137	1	0,7				
Perampanel 12mg/Tag		61	3	4,9				
Plazebo		115	0	0,0				
Perampanel alle Dosierungen		259	4	1,5				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Hautausschlag trat bei keinem Patienten aus der 4mg Perampanel-Gruppe auf. Von der Berechnung des RR und 95%-KI wurde daher abgesehen.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Hautausschlag trat bei 1 Patienten (0,7%) aus der 8mg Perampanel-Gruppe auf. Da es in der gepoolten Plazebo-Gruppe kein UE Hautausschlag gab, wurde von der Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Hautausschlag trat bei 3 Patienten (4,9%) aus der 12mg Perampanel-Gruppe auf. Da es in der gepoolten Plazebo-Gruppe kein UE Hautausschlag gab, wurde von der Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Hautausschlag trat bei 4 Patienten (1,5%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Da es in der gepoolten Plazebo-Gruppe kein UE Hautausschlag gab, wurde von der Berechnung des RR und 95%-KIs abgesehen.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Hautausschlag

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Hautausschlag (Rash) unter Perampanel bei bis zu 2,8% (n=12; 8mg/Tag Perampanel) und in der Plazebo-Gruppe bei 1,6% (n=7) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Hautausschlag (Rash) bei 2,4% (n=21) der Teilnehmer auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 1,55 [95%-KI: 0,66; 3,61].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Hautausschlag bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Plazebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Hautausschlag (Rash) wurde bei bis zu 4,9% (n=3; 12mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer angezeigt. In der Plazebo-Gruppe sowie unter 4mg/Tag Perampanel-Gruppe wurde kein Ereignis berichtet. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Hautausschlag bei 1,5% (n=4) der Patienten auf.
- Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist für den Endpunkt UE Hautausschlag anhand der RRs und 95%-KIs nicht zielführend, da in der gepoolten Plazebo-Gruppe der post-hoc Subgruppenanalyse keine Patient mit UE Hautausschlag

dokumentiert wurde. Das UE Hautausschlag trat nur in der Perampanel-Gruppe bei vereinzelt Patienten auf (n=4). Die Betrachtung der absoluten Häufigkeiten zeigt, dass bei 0 bis 3 Patienten in den gepoolten Tagesdosierungen ein UE Hautausschlag dokumentiert wurde. Dies bestätigt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.15. Unerwünschte Ereignisse: Schwindel – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Schwindel

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Schwindel als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Schwindel als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Schwindel als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse : Schwindel für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	133	50	37,6	SAS	RR	3,79	2,12; 6,77
Perampanel 12mg/Tag		134	51	38,1			3,84	12,15; 6,85
Plazebo		121	12	9,9				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	129	42	32,6	SAS	RR	4,43	2,32; 8,45
Perampanel 12mg/Tag		121	58	47,9			6,52	3,49; 12,18
Plazebo		136	10	7,4				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	172	28	16,3	SAS	RR	1,67	0,96; 2,91
Perampanel 8mg/Tag		169	45	26,6			2,74	1,65; 4,54
Plazebo		185	18	9,7				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Schwindel trat bei 12 Patienten (9,9%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 50 Patienten (37,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 51 Patienten (38,1%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 3,79 [95%-KI: 2,12; 6,77] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 3,84 [95%-KI: 2,15; 6,85] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Schwindel trat bei 10 Patienten (7,4%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 42 Patienten (32,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 58 Patienten (47,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 4,43 [95%-KI: 2,32; 8,45] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 6,52 [95%-KI: 3,49; 12,18] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Schwindel trat bei 18 Patienten (9,7%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 28 Patienten (16,3%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 45 Patienten (26,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,67 [95%-KI: 0,96; 2,91] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 2,74 [95%-KI: 1,65; 4,54] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	172	28	16,3	SAS	RR	1,80	1,15; 2,82
Perampanel 8mg/Tag		431	137	31,8			3,51	2,53; 4,87
Perampanel 12mg/Tag		255	109	42,7			4,72	3,40; 6,56
Plazebo		442	40	9,0				
Perampanel alle Dosierungen		858	274	31,9			3,53	2,58; 4,82

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Schwindel trat bei 28 Patienten (16,3%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,80 [95%-KI: 1,15; 2,82].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Schwindel trat bei 137 Patienten (31,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 3,51 [95%-KI: 2,53; 4,87].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Schwindel trat bei 109 Patienten (42,7%) aus der 12mg Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 4,72 [95%-KI: 3,40; 6,56].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Schwindel trat bei 274 Patienten (31,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 3,53 [95%-KI: 2,58; 4,82].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	37	13	35,1	SAS	RR	5,09	1,25; 20,81
Perampanel 12mg/Tag		34	12	35,3			5,12	1,25; 21,02
Plazebo		29	2	6,9				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	39	9	23,1	SAS	RR	2,46	0,73; 8,34
Perampanel 12 g/Tag		27	14	51,9			5,53	1,77; 17,24
Plazebo		32	3	9,4				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	61	10	16,4	SAS	RR	1,77	0,65; 4,86
Perampanel 8mg/Tag		61	18	29,5			3,19	1,27; 8,00
Plazebo		54	5	9,3				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Schwindel trat bei 2 Patienten (6,9%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 13 Patienten (35,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 12 Patienten (35,3%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 5,09 [95%-KI: 1,25; 20,81] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 5,12 [95%-KI: 1,25; 21,02] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Schwindel trat bei 3 Patienten (9,4%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 9 Patienten (23,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 14 Patienten (51,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 2,46 [95%-KI: 0,73; 8,34] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 5,53 [95%-KI: 1,77; 17,24] für 12mg Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Schwindel trat bei 5 Patienten (9,3%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 10 Patienten (16,4%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 18 Patienten (29,5%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,77 [95%-KI: 0,65; 4,86] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 3,19 [95%-KI: 1,27; 8,00] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel	61	10	16,4	SAS	RR	1,89	0,83; 4,28
Perampanel 8mg/Tag		137	40	29,2			3,36	1,76; 6,41
Perampanel 12mg/Tag		61	26	42,6			4,90	2,53; 9,48
Plazebo		115	10	8,7				
Perampanel alle Dosierungen		259	76	29,3			3,37	1,81; 6,28

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Schwindel trat bei 10 Patienten (16,4%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,89 [95%-KI: 0,83; 4,28].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Schwindel trat bei 40 Patienten (29,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 3,36 [95%-KI: 1,76; 6,41].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Schwindel trat bei 26 Patienten (42,6%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 4,90 [95%-KI: 2,53; 9,48].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Schwindel trat bei 76 Patienten (29,3%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 3,37 [95%-KI: 1,81; 6,28].

Tabelle 4-100: Verteilung der Schweregrade für Unerwünschte Ereignisse: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	N ^a	N mit UE ^b %	Leichtes UE Schwindel %	Moderates UE Schwindel %	Schweres UE Schwindel %
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
4mg/Tag Perampanel	61	10 (16,4%)	9 (14,9%)	1 (1,6%)	0
8mg/Tag Perampanel	137	40 (29,2%)	24 (17,5%)	11 (8,0%)	5 (3,6%)
12mg/Tag Perampanel	61	26 (42,6%)	12 (19,7%)	12 (19,7%)	2 (3,3%)
Plazebo	115	10 (8,7%)	7 (6,1%)	3 (2,6%)	0
Perampanel alle Dosierungen	259	76 (29,3%)	45 (17,4%)	24 (9,3%)	7 (2,7%)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit UE

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 88 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei der Betrachtung der Verteilung der Schweregrade für das UE Schwindel kann man erkennen, dass die überwiegende Mehrheit der Fälle mit dem UE Schwindel als leicht oder moderat klassifiziert wurden. Insgesamt gab es bei allen Perampanel-Dosierungen lediglich 7 Fälle mit dem UE Schwindel, die als schwer eingestuft wurden.

Tabelle: 4-101: Anteil der Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen: Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	N ^a	N mit UE ^b %	Studienabbruch %
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306			
4mg/Tag Perampanel	61	10 (16,4%)	0
8mg/Tag Perampanel	137	40 (29,2%)	4 (2,9%)
12mg/Tag Perampanel	61	26 (42,6%)	2 (3,3%)
Plazebo	115	10 (8,7%)	1 (0,9%)
Perampanel alle Dosierungen	259	76 (29,3%)	6 (2,3%)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit UE

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 88 und 89 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschtes Ereignis

Der Anteil des UE Schwindel, der zu einem Studienabbruch führte, liegt ebenfalls sehr niedrig. Aus der Plazebo-Gruppe hat 1 Patient (0,9%) aufgrund des UE Schwindel die Studie abgebrochen, bei 4mg/Tag Perampanel kein Patient, bei 8mg/Tag Perampanel 4 Patienten (2,9%) und bei 12mg/Tag Perampanel 2 Patienten (3,3%).

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Schwindel

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Schwindel unter Perampanel bei bis zu 42,7% (n=109) in der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe und in der Plazebo-Gruppe bei 9,0% (n=40) auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Schwindel bei 31,9% (n=274) der Teilnehmer auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 3,53 [95%-KI: 2,58; 4,82].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Schwindel bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Plazebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild, wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Schwindel trat auch in den Perampanel-Gruppen bei bis zu 42,6% (n=26, 12mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer auf und in der Plazebo-Gruppe bei 8,7% (n=10) der Teilnehmer. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Schwindel bei 29,3% (n=76) der Teilnehmer auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 3,37 [95%-KI: 1,81; 6,28].

- Bei Betrachtung der Schweregrade des UE Schwindel zeigte sich außerdem, dass das UE Schwindel bei 91% der Fälle leicht (59%) oder moderat (32%) ausgeprägt war. Ein weiterer Indikator, dass das UE Schwindel nicht als stark belastend von den Patienten unter Perampanel empfunden wurde, ist die Tatsache, dass von den insgesamt 76 Patienten der Studien 304, 305 und 306 mit UE Schwindel unter Perampanel nur 6 Teilnehmer (2,3%, Perampanel alle Dosierungen) die Studie aufgrund dieses UEs abgebrochen haben.
- Zur Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Schwindel bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Plazebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Diese Ereignisse wurden zu einem großen Teil als leicht bis moderat eingestuft. Dies bestätigt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.15.1. Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Somnolenz als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Somnolenz als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Somnolenz als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	133	24	18,0	SAS	RR	1,36	0,76; 2,44
Perampanel 12mg/Tag		134	23	17,2			1,30	0,72; 2,34
Plazebo		121	16	13,2				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	129	16	12,4	SAS	RR	4,22	1,45; 12,28
Perampanel 12mg/Tag		121	22	18,2			6,18	2,19; 17,43
Plazebo		136	4	2,9				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	172	16	9,3	SAS	RR	1,43	0,70; 2,94
Perampanel 8mg/Tag		169	27	16,0			2,46	1,29; 4,70
Plazebo		185	12	6,5				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Somnolenz trat bei 16 Patienten (13,2%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 24 Patienten (18,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 23 Patienten (17,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,36 [95%-KI: 0,76; 2,44] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,30 [95%-KI: 0,72; 2,34] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Somnolenz trat bei 4 Patienten (2,9%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 16 Patienten (12,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 22 Patienten (18,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 4,22 [95%-KI: 1,45; 12,28] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 6,18 [95%-KI: 2,19; 17,43] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Somnolenz trat bei 12 Patienten (6,5%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 16 Patienten (9,3%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 27 Patienten (16,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,43 [95%-KI: 0,70; 2,94] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 2,46 [95%-KI: 1,29; 4,70] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	172	16	9,3	SAS	RR	1,28	0,72; 2,28
Perampanel 8mg/Tag		431	67	15,5			2,15	1,44; 3,20
Perampanel 12mg/Tag		255	45	17,6			2,44	1,59; 3,73
Plazebo		442	32	7,2				
Perampanel alle Dosierungen		858	128	14,9			2,06	1,42; 2,98

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Somnolenz trat bei 16 Patienten (9,3%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,28 [95%-KI: 0,72; 2,28].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Somnolenz trat bei 67 Patienten (15,5%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 2,15 [95%-KI: 1,44; 3,20].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Somnolenz trat bei 45 Patienten (17,6%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 2,44 [95%-KI: 1,59; 3,73].

Gepoolten Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Somnolenz trat bei 128 Patienten (14,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 2,06 [95%-KI: 1,42; 2,98].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	37	4	10,8	SAS	RR	3,14	0,37; 26,56
Perampanel 12mg/Tag		34	6	17,6				
Plazebo		29	1	3,4				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	39	3	7,7	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		27	7	25,9				
Plazebo		32	0	0,0				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	61	6	9,8	SAS	RR	1,06	0,34; 3,28
Perampanel 8mg/Tag		61	13	21,3			2,30	0,88; 6,04
Plazebo		54	5	9,3				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Somnolenz trat bei 1 Patienten (3,4%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 4 Patienten (10,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 6 Patienten (17,6%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 3,14 [95%-KI: 0,37; 26,56] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 5,12 [95%-KI: 0,65; 40,08] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Somnolenz trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei 3 Patienten (7,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 7 Patienten (25,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Von der Berechnung von RRs und 95%-KIs wurde daher abgesehen.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Somnolenz trat bei 5 Patienten (9,3%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 6 Patienten (9,8%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 13 Patienten (21,3%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,06 [95%-KI: 0,34; 3,28] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 2,30 [95%-KI: 0,88; 6,04] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse : Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz	61	6	9,8	SAS	RR	1,89	0,64; 5,60
Perampanel 8mg/Tag		137	20	14,6			2,80	1,16; 6,73
Perampanel 12mg/Tag		61	13	21,3			4,08	1,63; 10,21
Plazebo		115	6	5,2				
Perampanel alle Dosierungen		259	39	15,1			2,89	1,26; 6,63

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Somnolenz trat bei 6 Patienten (9,8%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,89 [95%-KI: 0,64; 5,60].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Somnolenz trat bei 20 Patienten (14,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 2,80 [95%-KI: 1,16; 6,73].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Somnolenz trat bei 13 Patienten (21,3%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 4,08 [95%-KI: 1,63; 10,21].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Somnolenz trat bei 39 Patienten (15,1%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 2,89 [95%-KI: 1,26; 6,63].

Tabelle 4-108: Verteilung der Schweregrade für Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	N ^a	N mit UE ^b %	Leichtes UE Somnolenz %	Moderates UE Somnolenz %	Schweres UE Somnolenz %
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306					
Perampanel 4mg/Tag	61	6 (9,8%)	5 (8,2%)	1 (1,6%)	0
Perampanel 8mg/Tag	137	20 (14,6%)	14 (10,2%)	6 (4,4%)	0
Perampanel 12mg/Tag	61	13 (21,3%)	8 (13,1%)	4 (6,6%)	1 (1,6%)
Plazebo	115	6 (5,2%)	5 (4,3%)	1 (0,9%)	0
Perampanel alle Dosierungen	259	39 (15,1%)	27 (10,4%)	11 (4,2%)	1 (0,4%)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit UE

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 88 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei der Betrachtung der Verteilung der Schweregrade für das UE Somnolenz kann man erkennen, dass fast alle Fälle mit einem UE Somnolenz als leicht oder moderat klassifiziert wurden. Insgesamt gab es bei allen Perampanel-Dosierungen lediglich 1 Fall von UE Somnolenz, der als schwer eingestuft wurde.

Tabelle 4-109: Anteil der Studienabbrüche aufgrund von Unerwünschten Ereignissen: Somnolenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	N ^a	N mit UE ^b %	Studienabbruch %
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306			
Perampanel 4mg/Tag	61	6 (9,8%)	0
Perampanel 8mg/Tag	137	20 (14,6%)	0
Perampanel 12mg/Tag	61	13 (21,3%)	2 (3,3%)
Plazebo	115	6 (5,2%)	0
Perampanel alle Dosierungen	259	39 (15,1%)	2 (0,8%)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit UE

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 88 und 89 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Betrachtung des Anteils des UE Somnolenz, der zu einem Studienabbruch führte, zeigt ebenfalls einen sehr niedrigen Wert. Lediglich aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe haben 2 Patienten (3,3%) aufgrund von UE Somnolenz die Studie abgebrochen.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Somnolenz

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Somnolenz unter Perampanel bei bis zu 17,6% (n=45; 12mg/Tag Perampanel) und in der Plazebo-Gruppe bei 7,2 (n=32) auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Somnolenz bei 14,9% (n=128) der Teilnehmer auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 2,06 [95%-KI: 1,42; 2,98].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Somnolenz bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Patienten der Plazebo-Gruppe.

- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Somnolenz trat in der Perampanel-Gruppen bei bis zu 21,3% (n=13) der Teilnehmer auf und in der Placebo-Gruppe bei 5,2% (n=6) der Teilnehmer. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Somnolenz bei 15,1% (n=39) der Teilnehmer auf. Das RR gegenüber Placebo beträgt 2,89 [95%-KI: 1,26; 6,63].
- Hinsichtlich der Schweregrade des UE Somnolenz zeigte sich, dass Somnolenz bei den insgesamt 39 Fällen in der Lamotrigin-Subgruppe leicht (69%) oder moderat (28%) ausgeprägt war. Ein weiterer Indikator, dass das UE Somnolenz in der Regel nicht als stark belastend von den Patienten unter Perampanel erfahren wurde, ist die Tatsache, dass von den insgesamt 39 Patienten der Studien 304, 305 und 306 mit UE Somnolenz unter Perampanel nur 2 Teilnehmer die Studie abgebrochen haben.
- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Somnolenz bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Placebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Diese Ereignisse wurden zu einem großen Teil nicht als schwer eingestuft. Dies bestätigt erneut die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.16. Unerwünschte Ereignisse: Ataxie– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Ataxie

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Ataxie als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Ataxie als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Ataxie als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Ataxie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	133	8	6,0	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		134	16	11,9				
Plazebo		121	0	0,0				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	129	4	3,1	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		121	5	4,1				
Plazebo		136	0	0,0				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	172	1	0,6	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		169	2	1,2				
Plazebo		185	0	0,0				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Ataxie trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei 8 Patienten (6,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 16 Patienten (11,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Plazebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Ataxie trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei 4 Patienten (3,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 5 Patienten (4,1%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Plazebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Ataxie trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei 1 Patienten (0,6%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 2 Patienten (1,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Plazebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	172	1	0,6	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		431	14	3,2				
Perampanel 12mg/Tag		255	21	8,2				
Plazebo		442	0	0,0				
Perampanel alle Dosierungen		858	36	4,2				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Ataxie trat bei 1 Patienten (0,6%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Plazebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Ataxie trat bei 14 Patienten (3,2 %) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Plazebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Ataxie trat bei 21 Patienten (8,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Plazebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Ataxie trat bei 36 Patienten (4,2%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Da es keine Ereignisse in der Plazebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	37	2	5,4	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		34	3	8,8				
Plazebo		29	0	0,0				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	39	3	7,7	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		27	2	7,4				
Plazebo		32	0	0,0				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	61	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		61	2	3,3				
Plazebo		54	0	0,0				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Ataxie trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei 2 Patienten (5,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 3 Patienten (8,8%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Plazebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Ataxie trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei 3 Patienten (7,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 2 Patienten (7,4%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Plazebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Ataxie trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe und der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. In der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe traten UE: Ataxie bei 2 Patienten (3,3%) auf. Da es keine Ereignisse in der Plazebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Ataxie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie	61	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		137	7	5,1				
Perampanel 12mg/Tag		61	5	8,2				
Plazebo		115	0	0,0				
Perampanel alle Dosierungen		259	12	4,6				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Ataxie trat bei keinem Patienten aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Ataxie trat bei 7 Patienten (5,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Ataxie trat bei 5 Patienten (8,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Ataxie trat bei 12 Patienten (4,6%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Ataxie

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Ataxie unter Perampanel bei bis zu 8,2% (n=21; 12mg/Tag Perampanel) der Patienten auftrat. In der Placebo-Gruppe gab es kein UE Ataxie. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Ataxie bei 4,2% (n=36) der Patienten auf.
- Das UE Ataxie trat in den drei pivotalen Zulassungsstudien nur unter Perampanel bei 1 bis 21 Patienten in den gepoolten Tagesdosierungen auf. Die Bewertung des Nutzens anhand von RRs und 95%-KIs ist nicht zielführend, da in den gepoolten Placebo-Gruppen kein Patient mit UE Ataxie dokumentiert wurde.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Ataxie trat in der Perampanel-Gruppen bei bis zu 8,2% (n=5; 12mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer auf. In der Placebo-Gruppe gab es kein UE Ataxie. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Ataxie bei 4,6% (n=12) der Patienten auf.
- Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist für den Endpunkt UE Ataxie anhand von RRs und 95%-KIs nicht zielführend, da in der gepoolten Placebo-Gruppe der post-hoc Subgruppenanalyse kein Patient mit UE Ataxie dokumentiert wurde. Das UE Ataxie trat nur in der Perampanel-Gruppe bei wenigen Patienten (n=12) auf. Die Betrachtung der absoluten Häufigkeiten zeigt, dass bei 0 bis 7 Patienten in den gepoolten Tagesdosierungen ein UE Ataxie dokumentiert wurde. Dies bestätigt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.17. Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Übelkeit als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Übelkeit als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Übelkeit als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse;

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Übelkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	133	9	6,8	SAS	RR	1,02	0,41; 2,57
Perampanel 12mg/Tag		134	8	6,0			0,90	0,35; 2,33
Plazebo		121	8	6,6				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	129	11	8,5	SAS	RR	2,32	0,83; 6,49
Perampanel 12mg/Tag		121	12	9,9			2,70	0,98; 7,44
Plazebo		136	5	3,7				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	172	5	2,9	SAS	RR	0,77	0,25; 2,38
Perampanel 8mg/Tag		169	5	3,0			0,78	0,25; 2,42
Plazebo		185	7	3,8				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschtes Ereignis; SAS: engl. Safety Analysis Set; RR: Relatives Risiko;

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Übelkeit trat bei 8 Patienten (6,6%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 9 Patienten (6,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 8 Patienten (6,0%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,02 [95%-KI: 0,41; 2,57] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 0,90 [95%-KI: 0,35; 2,33] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Übelkeit trat bei 5 Patienten (3,7%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 11 Patienten (8,5%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 12 Patienten (9,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 2,32 [95%-KI: 0,83; 6,49] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 2,70 [95%-KI: 0,98; 7,44] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Übelkeit trat bei 7 Patienten (3,8%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 5 Patienten (2,9%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 5 Patienten (3,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,77 [95%-KI: 0,25; 2,38] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 0,78 [95%-KI: 0,25; 2,42] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	172	5	2,9	SAS	RR	0,64	0,24; 1,68
Perampanel 8mg/Tag		431	25	5,8			1,28	0,72; 2,27
Perampanel 12mg/Tag		255	20	7,8			1,73	0,95; 3,16
Plazebo		442	20	4,5				
Perampanel alle Dosierungen		858	50	5,8			1,29	0,78; 2,14

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschtes Ereignis; SAS: engl. Safety Analysis Set; RR: Relatives Risiko;

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Übelkeit trat bei 5 Patienten (2,9%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,64 [95%-KI: 0,24; 1,68].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Übelkeit trat bei 25 Patienten (5,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,28 [95%-KI: 0,72; 2,27].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Übelkeit trat bei 20 Patienten (7,8%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,73 [95%-KI: 0,95; 3,16].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Übelkeit trat bei 50 Patienten (5,8%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,29 [95%-KI: 0,78; 2,14].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	37	5	13,5	SAS	RR	0,98	0,29; 3,32
Perampanel 12mg/Tag		34	1	2,9			0,21	0,03; 1,80
Plazebo		29	4	13,8				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	39	5	12,8	SAS	RR	4,10	0,50; 33,35
Perampanel 12mg/Tag		27	1	3,7			1,19	0,08; 18,06
Plazebo		32	1	3,1				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	61	2	3,3	SAS	RR	0,89	0,13; 6,07
Perampanel 8mg/Tag		61	1	1,6			0,44	0,04; 4,75
Plazebo		54	2	3,7				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschtes Ereignis; SAS: engl. Safety Analysis Set; RR: Relatives Risiko;

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Übelkeit trat bei 4 Patienten (13,8%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 5 Patienten (13,5%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 1 Patienten (2,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,98 [95%-KI: 0,29; 3,32] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 0,21 [95%-KI: 0,03; 1,80] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Übelkeit trat bei 1 Patienten (3,1%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 5 Patienten (12,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 1 Patienten (3,7%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 4,10 [95%-KI: 0,50; 33,35] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,19 [95%-KI: 0,08; 18,06] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Übelkeit trat bei 2 Patienten (3,7%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 2 Patienten (3,3%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 1 Patienten (1,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,89 [95%-KI: 0,13; 6,07] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 0,44 [95%-KI: 0,04; 4,75] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit	61	2	3,3	SAS	RR	0,54	0,12; 2,51
Perampanel 8mg/Tag		137	11	8,0			1,32	0,53; 3,29
Perampanel 12mg/Tag		61	2	3,3			0,54	0,12; 2,51
Plazebo		115	7	6,1				
Perampanel alle Dosierungen		259	15	5,8			0,95	0,40; 2,27

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschtes Ereignis; SAS: engl. Safety Analysis Set; RR: Relatives Risiko;

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Übelkeit trat bei 2 Patienten (3,3%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,54 [95%-KI: 0,12; 2,51].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Übelkeit trat bei 11 Patienten (8,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,32 [95%-KI: 0,53; 3,29].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Übelkeit trat bei 2 Patienten (3,3%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,54 [95%-KI: 0,12; 2,51].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Übelkeit trat bei 15 Patienten (5,8%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,95 [95%-KI: 0,40; 2,27].

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Übelkeit

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Übelkeit unter Perampanel bei bis zu 7,8% (n=20; 12mg/Tag Perampanel) und in der Plazebo-Gruppe bei 4,5% (n=20) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Übelkeit bei 5,8% (n=50) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 1,29 [95%-KI: 0,78; 2,14].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Übelkeit bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Patienten aus der Plazebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Übelkeit trat in der Perampanel-Gruppen bei bis zu 8,0% (n=11; 8mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer auf und in der Plazebo-Gruppe bei 6,1% (n=7) der Teilnehmer. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Übelkeit bei 5,8% (n=15) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 0,95 [95%-KI: 0,40; 2,27].
- Zur Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Übelkeit bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich

Plazebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Bei den gepoolten Perampanel Dosierungen der Lamotrigin-Subgruppe ergab sich sogar ein relativer Risikoschätzer von <1 . Insgesamt bestätigt sich auch für diesen Endpunkt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.18. Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Erbrechen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Erbrechen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Erbrechen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	133	4	3,0	SAS	RR	0,73	0,20; 2,65
Perampanel 12mg/Tag		134	7	5,2			1,26	0,41; 3,88
Plazebo		121	5	4,1				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	129	6	4,7	SAS	RR	1,27	0,40; 4,04
Perampanel 12mg/Tag		121	4	3,3			0,90	0,25; 3,27
Plazebo		136	5	3,7				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	172	3	1,7	SAS	RR	0,65	0,16; 2,66
Perampanel 8mg/Tag		169	4	2,4			0,88	0,24; 3,21
Plazebo		185	5	2,7				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Erbrechen trat bei 5 Patienten (4,1%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 4 Patienten (3,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 7 Patienten (5,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,73 [95%-KI: 0,20; 2,65] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,26 [95%-KI: 0,41; 3,88] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Erbrechen trat bei 5 Patienten (3,7%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 6 Patienten (4,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 4 Patienten (3,3%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,27 [95%-KI: 0,40; 4,04] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 0,90 [95%-KI: 0,25; 3,27] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Erbrechen trat bei 5 Patienten (2,7%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 3 Patienten (1,7%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 4 Patienten (2,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,65 [95%-KI: 0,16; 2,66] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 0,88 [95%-KI: 0,24; 3,21] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	172	3	1,7	SAS	RR	0,51	0,15; 1,75
Perampanel 8mg/Tag		431	14	3,2			0,96	0,47; 1,96
Perampanel 12mg/Tag		255	11	4,3			1,27	0,59; 2,73
Plazebo		442	15	3,4				
Perampanel alle Dosierungen		858	28	3,3			0,96	0,52; 1,78

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Erbrechen trat bei 3 Patienten (1,7%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,51 [95%-KI: 0,15; 1,75].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Erbrechen trat bei 14 Patienten (3,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,96 [95%-KI: 0,47; 1,96].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Erbrechen trat bei 11 Patienten (4,3%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,27 [95%-KI: 0,59; 2,73].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Erbrechen trat bei 28 Patienten (3,3%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,96 [95%-KI: 0,52; 1,78].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	37	3	8,1	SAS	RR	2,35	0,26; 21,44
Perampanel 12mg/Tag		34	2	5,9			1,71	0,16; 17,87
Plazebo		29	1	3,4				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	39	3	7,7	SAS	RR	2,46	0,27; 22,54
Perampanel 12mg/Tag		27	1	3,7			1,19	0,08; 18,06
Plazebo		32	1	3,1				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	61	2	3,3	SAS	RR	0,89	0,13; 6,07
Perampanel 8mg/Tag		61	1	1,6			0,44	0,04; 4,75
Plazebo		54	2	3,7				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Erbrechen trat bei 1 Patienten (3,4%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 3 Patienten (8,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 2 Patienten (5,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 2,35 [95%-KI: 0,26; 21,44] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,71 [95%-KI: 0,16; 17,87] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Erbrechen trat bei 1 Patienten (3,1%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 3 Patienten (7,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 1 Patienten (3,7%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 2,46 [95%-KI: 0,27; 22,54] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,19 [95%-KI: 0,08; 18,07] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Erbrechen trat bei 2 Patienten (3,7%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 2 Patienten (3,3%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 1 Patienten (1,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,89 [95%-KI: 0,13; 6,07] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 0,44 [95%-KI: 0,04; 4,75] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Erbrechen	61	2	3,3	SAS	RR	0,94	0,18; 5,00
Perampanel 8mg/Tag		137	7	5,1			1,47	0,44; 4,89
Perampanel 12mg/Tag		61	3	4,9			1,41	0,33; 6,12
Plazebo		115	4	3,5				
Perampanel alle Dosierungen		259	12	4,6			1,33	0,44; 4,04

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Erbrechen trat bei 2 Patienten (3,3%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,94 [95%-KI: 0,18; 5,00].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Erbrechen trat bei 7 Patienten (5,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,47 [95%-KI: 0,44; 4,89].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Erbrechen trat bei 3 Patienten (4,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,41 [95%-KI: 0,33; 6,12].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Erbrechen trat bei 12 Patienten (4,6%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,33 [95%-KI: 0,44; 4,04].

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Erbrechen

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Erbrechen unter Perampanel bei bis zu 4,3% (n=11; 12mg/Tag Perampanel) und unter Plazebo bei 3,4% (n=15) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Erbrechen bei 3,3% (n=28) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 0,96 [95%-KI: 0,52; 1,78].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Erbrechen bei Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Patienten der Plazebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Erbrechen trat in der Perampanel-Gruppen bei bis zu 5,8% (n=11; 8mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer auf. Bei der Plazebo-Gruppe waren es 3,5% (n=4) der Patienten. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Erbrechen bei 4,6% (n=12) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 1,33 [95%-KI: 0,44; 4,04].
- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Erbrechen bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei

weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Plazebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Bei den gepoolten Perampanel Dosierungen der Gesamtpopulation ergab sich sogar ein relativer Risikoschätzer von <1 . Insgesamt bestätigt sich auch für diesen Endpunkt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.19. Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-128: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Kopfschmerzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Kopfschmerzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Kopfschmerzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	133	20	15,0	SAS	RR	1,14	0,62; 2,09
Perampanel 12mg/Tag		134	18	13,4			1,02	0,54; 1,90
Plazebo		121	16	13,2				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	129	11	8,5	SAS	RR	0,64	0,32; 1,31
Perampanel 12mg/Tag		121	16	13,2			1,00	0,53; 1,87
Plazebo		136	18	13,2				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	172	19	11,0	SAS	RR	1,28	0,68; 2,40
Perampanel 8mg/Tag		169	18	10,7			1,23	0,65; 2,34
Plazebo		185	16	8,6				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Kopfschmerzen trat bei 16 Patienten (13,2%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 20 Patienten (15,0%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 18 Patienten (13,4%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,14 [95%-KI: 0,62; 2,09] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,02 [95%-KI: 0,54; 1,90] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Kopfschmerzen trat bei 18 Patienten (13,2%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 11 Patienten (8,5%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 16 Patienten (13,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,64 [95%-KI: 0,32; 1,31] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,00 [95%-KI: 0,53; 1,87] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Kopfschmerzen trat bei 16 Patienten (8,6%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 19 Patienten (11,0%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 18 Patienten (10,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,28 [95%-KI: 0,68; 2,40] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,23 [95%-KI: 0,65; 2,34] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	172	19	11,0	SAS	RR	0,98	0,59; 1,61
Perampanel 8mg/Tag		431	49	11,4			1,01	0,69; 1,46
Perampanel 12mg/Tag		255	34	13,3			1,18	0,78; 1,77
Plazebo		442	50	11,3				
Perampanel alle Dosierungen		858	102	11,9			1,05	0,76; 1,44

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Kopfschmerzen trat bei 19 Patienten (11,0%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,98 [95%-KI: 0,59; 1,61].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Kopfschmerzen trat bei 49 Patienten (11,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,01 [95%-KI: 0,69; 1,46].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Kopfschmerzen trat bei 34 Patienten (13,3%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,18 [95%-KI: 0,78; 1,77].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Kopfschmerzen trat bei 102 Patienten (11,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,05 [95%-KI: 0,76; 1,44].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	37	6	16,2	SAS	RR	1,18	0,37; 3,78
Perampanel 12mg/Tag		34	3	8,8			0,64	0,16; 2,63
Plazebo		29	4	13,8				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	39	3	7,7	SAS	RR	0,62	0,15; 2,55
Perampanel 12mg/Tag		27	5	18,5			1,48	0,44; 4,97
Plazebo		32	4	12,5				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	61	8	13,1	SAS	RR	1,77	0,56; 5,55
Perampanel 8mg/Tag		61	8	13,1			1,77	0,56; 5,55
Plazebo		54	4	7,4				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Kopfschmerzen trat bei 4 Patienten (13,8%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 6 Patienten (16,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 3 Patienten (8,8%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,18 [95%-KI: 0,37; 3,78] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 0,64 [95%-KI: 0,16; 2,63] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Kopfschmerzen trat bei 4 Patienten (12,5%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 3 Patienten (7,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 5 Patienten (18,5%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,62 [95%-KI: 0,15; 2,55] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,48 [95%-KI: 0,44; 4,97] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Kopfschmerzen trat bei 4 Patienten (7,4%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 8 Patienten (13,1%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 8 Patienten (13,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,77 [95%-KI: 0,56; 5,55] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,77 [95%-KI: 0,56; 5,55] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen	61	8	13,1	SAS	RR	1,26	0,54; 2,91
Perampanel 8mg/Tag		137	17	12,4			1,19	0,59; 2,39
Perampanel 12mg/Tag		61	8	13,1			1,26	0,54; 2,91
Plazebo		115	12	10,4				
Perampanel alle Dosierungen		259	33	12,7			1,22	0,65; 2,28

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Kopfschmerzen trat bei 8 Patienten (13,1%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,26 [95%-KI: 0,54; 2,91].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Kopfschmerzen trat bei 17 Patienten (12,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,19 [95%-KI: 0,59; 2,39].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Kopfschmerzen trat bei 8 Patienten (13,1%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,26 [95%-KI: 0,54; 2,91].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Kopfschmerzen trat bei 33 Patienten (12,7%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,22 [95%-KI: 0,65; 2,28].

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Kopfschmerzen

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Kopfschmerzen unter Perampanel bei bis zu 13,3% (n=34; 12mg/ Tag Perampanel) und in der Plazebo-Gruppe bei 11,3% (n=50) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Kopfschmerzen bei 11,9% (n=102) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 1,05 [95%-KI: 0,76; 1,44].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Kopfschmerzen bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Plazebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Kopfschmerzen trat in der Perampanel-Gruppen bei bis zu 13,1% (n=8; 12mg/ Tag Perampanel) der Teilnehmer auf. In der Plazebo-Gruppe waren es 10,4% (n=12) der Patienten. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Kopfschmerzen bei 12,7% (n=33) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 1,22 [95%-KI: 0,65; 2,28].
- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Kopfschmerzen bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder

zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Plazebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Insgesamt bestätigt sich auch für diesen Endpunkt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.20. Unerwünschte Ereignisse: Diplopie– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-134: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Diplopie

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Diplopie als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Diplopie als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Diplopie als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Diplopie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	133	1	0,8	SAS	RR	0,91	0,06; 14,39
Perampanel 12mg/Tag		134	3	2,2			2,71	0,29; 25,70
Plazebo		121	1	0,8				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	129	3	2,3	SAS	RR	3,16	0,33; 30,02
Perampanel 12mg/Tag		121	5	4,1			5,62	0,67; 47,43
Plazebo		136	1	0,7				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	172	2	1,2	SAS	RR	1,08	0,15; 7,55
Perampanel 8mg/Tag		169	2	1,2			1,09	0,16; 7,69
Plazebo		185	2	1,1				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Diplopie trat bei 1 Patienten (0,8%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 1 Patienten (0,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 3 Patienten (2,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,91 [95%-KI: 0,06; 14,39] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 2,71 [95%-KI: 0,29; 25,70] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Diplopie trat bei 1 Patienten (0,7%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 3 Patienten (2,3%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 5 Patienten (4,1%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 3,16 [95%-KI: 0,33; 30,02] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 5,62 [95%-KI: 0,67; 47,43] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Diplopie trat bei 2 Patienten (1,1%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 2 Patienten (1,2%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 2 Patienten (1,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,08 [95%-KI: 0,15; 7,55] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,09 [95%-KI: 0,16; 7,69] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	172	2	1,2	SAS	RR	1,28	0,24; 6,95
Perampanel 8mg/Tag		431	6	1,4			1,54	0,44; 5,41
Perampanel 12mg/Tag		255	8	3,1			3,47	1,05; 11,40
Plazebo		442	4	0,9				
Perampanel alle Dosierungen		858	16	1,9			2,06	0,69; 6,13

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Diplopie trat bei 2 Patienten (1,2%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,28 [95%-KI: 0,24; 6,95].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Diplopie trat bei 6 Patienten (1,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,54 [95%-KI: 0,44; 5,41].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Diplopie trat bei 8 Patienten (3,1%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 3,47 [95%-KI: 1,05; 11,40].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Diplopie trat bei 16 Patienten (1,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 2,06 [95%-KI: 0,69; 6,13].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	37	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		34	0	0,0				
Plazebo		29	0	0,0				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	39	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		27	3	11,1				
Plazebo		32	0	0,0				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	61	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		61	1	1,6			0,89	0,06; 13,81
Plazebo		54	1	1,9				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Diplopie trat bei keinem Patienten auf. Daher wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Diplopie trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, oder der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. 3 Patienten (11,1%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe hatten ein UE: Diplopie. Daher wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Diplopie trat bei 1 Patienten (1,9%) aus der Plazebo-Gruppe, bei keinem Patienten aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 1 Patienten (1,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt daher 0,89 [95%-KI: 0,06; 13,81]. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Diplopie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und –kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie	61	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		137	1	0,7			0,84	0,05; 13,27
Perampanel 12mg/Tag		61	3	4,9			5,66	0,60; 53,22
Plazebo		115	1	0,9				
Perampanel alle Dosierungen		259	4	1,5			1,78	0,20; 15,72

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Diplopie trat bei keinem Patienten aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Daher wurde von einer Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Diplopie trat bei 1 Patienten (0,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,84 [95%-KI: 0,05; 13,27].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Diplopie trat bei 3 Patienten (4,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 5,66 [95%-KI: 0,60; 53,22].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Diplopie trat bei 4 Patienten (1,5%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,78 [95%-KI: 0,20; 15,72].

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Diplopie

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Diplopie unter Perampanel bei bis zu 3,1% (n=8; 12mg/Tag Perampanel) und in der Plazebo-Gruppe bei 0,9% (n=4) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Diplopie bei 1,9% (n=16) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 2,06 [95%-KI: 0,69; 6,33].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Diplopie bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Plazebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Diplopie trat in der Perampanel-Gruppen wurde bei bis zu 4,9% (n=3; 12mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer auf. Bei der Plazebo-Gruppe waren es 0,9% (n=1) der Patienten. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Diplopie bei 1,5% (n=4) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 1,78 [95%-KI: 0,20; 15,72].
- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Diplopie bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich

Plazebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Insgesamt bestätigt sich auch für diesen Endpunkt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.21. Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-140: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Verschwommensehen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Verschwommensehen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Verschwommensehen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse : Verschwommensehen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommensehen	133	5	3,8	SAS	RR	1,52	0,37; 6,21
Perampanel 12mg/Tag		134	6	4,5			1,81	0,46; 7,06
Plazebo		121	3	2,5				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommensehen	129	3	2,3	SAS	RR	1,58	0,27; 9,31
Perampanel 12mg/Tag		121	5	4,1			2,81	0,56; 14,22
Plazebo		136	2	1,5				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommensehen	172	2	1,2	SAS	RR	2,15	0,20; 23,51
Perampanel 8mg/Tag		169	4	2,4			4,38	0,49; 38,79
Plazebo		185	1	0,5				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Verschwommensehen trat bei 3 Patienten (2,5%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 5 Patienten (3,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 6 Patienten (4,5%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,52 [95%-KI: 0,37; 6,21] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,81 [95%-KI: 0,46; 7,06] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Verschwommensehen trat bei 2 Patienten (1,5%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 3 Patienten (2,3%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 5 Patienten (4,1%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,58 [95%-KI: 0,27; 9,31] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 2,81 [95%-KI: 0,56; 14,22] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Verschwommensehen trat bei 1 Patienten (0,5%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 2 Patienten (1,2%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 4 Patienten (2,4%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 2,15 [95%-KI: 0,20; 23,51] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 4,38 [95%-KI: 0,49; 38,79] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommensehen	172	2	1,2	SAS	RR	0,86	0,17; 4,20
Perampanel 8mg/Tag		431	12	2,8			2,05	0,78; 5,42
Perampanel 12mg/Tag		255	11	4,3			3,18	1,19; 8,49
Plazebo		442	6	1,4				
Perampanel alle Dosierungen		858	25	2,9			2,15	0,89; 5,19

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg Perampanel: Das UE Verschwommensehen trat bei 2 Patienten (1,2%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,86 [95%-KI: 0,17; 4,20].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Verschwommensehen trat bei 12 Patienten (2,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 2,05 [95%-KI: 0,78; 5,42].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Verschwommensehen trat bei 11 Patienten (4,3%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 3,18 [95%-KI: 1,19; 8,49].

Gepoolten Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Verschwommensehen trat bei 25 Patienten (2,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 2,15 [95%-KI: 0,89; 5,19].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommensehen	37	3	8,1	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		34	1	2,9				
Plazebo		29	0	0,0				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommensehen	39	1	2,6	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		27	0	0,0				
Plazebo		32	0	0,0				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommensehen	61	2	3,3	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		61	3	4,9				
Plazebo		54	0	0,0				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Verschwommensehen trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei 3 Patienten (8,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 1 Patienten (2,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Daher wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Verschwommensehen trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei 1 Patienten (2,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei keinem Patienten aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Daher wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Verschwommensehen trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei 2 Patienten (3,3%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 3 Patienten (4,9%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Daher wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommensehen	61	2	3,3	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		137	7	5,1				
Perampanel 12mg/Tag		61	1	1,6				
Plazebo		115	0	0,0				
Perampanel alle Dosierungen		259	10	3,9				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Verschwommensehen trat bei 2 Patienten (3,3%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da in der Plazebo-Gruppe kein UE auftrat, wurde von einer Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Verschwommensehen trat bei 7 Patienten (5,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da in der Plazebo-Gruppe kein UE auftrat, wurde von einer Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Verschwommensehen trat bei 1 Patienten (1,6%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Da in der Plazebo-Gruppe kein UE auftrat, wurde von einer Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Verschwommensehen trat bei 10 Patienten (3,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Da in der Plazebo-Gruppe kein UE auftrat, wurde von einer Berechnung des RR und 95%-KI abgesehen.

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Verschwommensehen

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Verschwommensehen unter Perampanel bei bis zu 4,3% (n=11; 12mg/Tag Perampanel) und in der Plazebo-Gruppe bei 1,4% (n=6) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Verschwommensehen bei 2,9% (n=25) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 2,15 [95%-KI: 0,89; 5,19].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Verschwommensehen bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten der Plazebo-Gruppe.
- Das UE Verschwommensehen trat in der Lamotrigin-Subpopulation in den Perampanel-Gruppen bei bis zu 5,1% (n=7; 8mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer auf. Bei der Plazebo-Gruppe dagegen wurde kein UE Verschwommensehen dokumentiert. Allerdings gab es für die 12mg/Tag Perampanel Dosierung für das UE Verschwommensehen nur einen dokumentierten Fall. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Verschwommensehen bei 3,9% (n=10) der Patienten auf.
- Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist für den Endpunkt UE Verschwommensehen anhand der RRs und 95%-KIs nicht zielführend, da in der gepoolten Plazebo-Gruppe der post-hoc Subgruppenanalyse kein Patient mit UE

Verschwommensehen dokumentiert wurde. Das UE Verschwommensehen trat nur in der Perampanel-Gruppe bei wenigen Patienten auf (n=10). Die Betrachtung der absoluten Häufigkeiten zeigt, dass bei 1 bis 7 Patienten in den gepoolten Tagesdosierungen ein UE Verschwommensehen dokumentiert wurde. Dies bestätigt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.22. Unerwünschte Ereignisse: Stürze– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-146: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Stürze

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Stürzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Stürzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Stürzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Stürze in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Stürze für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	133	13	9,8	SAS	RR	1,48	0,63; 3,44
Perampanel 12mg/Tag		134	17	12,7			1,92	0,86; 4,29
Plazebo		121	8	6,6				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	129	6	4,7	SAS	RR	1,58	0,46; 5,48
Perampanel 12mg/Tag		121	9	7,4			2,53	0,80; 8,00
Plazebo		136	4	2,9				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	172	3	1,7	SAS	RR	1,08	0,22; 5,26
Perampanel 8mg/Tag		169	3	1,8			1,09	0,22; 5,35
Plazebo		185	3	1,6				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Stürze trat bei 8 Patienten (6,6%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 13 Patienten (9,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 17 Patienten (12,7%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,48 [95%-KI: 0,63; 3,44] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,92 [95%-KI: 0,86; 4,29] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Stürze trat bei 4 Patienten (2,9%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 6 Patienten (4,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 9 Patienten (7,4%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,58 [95%-KI: 0,46; 5,48] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 2,53 [95%-KI: 0,80; 8,00] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Stürze trat bei 3 Patienten (1,6%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 3 Patienten (1,7%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 3 Patienten (1,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,08 [95%-KI: 0,22; 5,26] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,09 [95%-KI: 0,22; 5,35] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	172	3	1,7	SAS	RR	0,51	0,15; 1,75
Perampanel 8mg/Tag		431	22	5,1			1,50	0,79; 2,86
Perampanel 12mg/Tag		255	26	10,2			3,00	1,62; 5,57
Plazebo		442	15	3,4				
Perampanel alle Dosierungen		858	51	5,9			1,75	1,00; 3,08

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Stürze trat bei 3 Patienten (1,7%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,51 [95%-KI: 0,15; 1,75].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Stürze trat bei 22 Patienten (5,1%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,50 [95%-KI: 0,79; 2,86].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Stürze trat bei 26 Patienten (10,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 3,00 [95%-KI: 1,62; 5,57].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Stürze trat bei 51 Patienten (5,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,75 [95%-KI: 1,00; 3,08].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse : Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	37	5	13,5	SAS	RR	1,31	0,34; 5,02
Perampanel 12mg/Tag		34	3	8,8			0,85	0,19; 3,91
Plazebo		29	3	10,3				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	39	3	7,7	SAS	RR	1,23	0,22; 6,92
Perampanel 12mg/Tag		27	1	3,7			0,59	0,06; 6,18
Plazebo		32	2	6,3				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	61	1	1,6	SAS	RR	0,89	0,06; 13,81
Perampanel 8mg/Tag		61	1	1,6			0,89	0,06; 13,81
Plazebo		54	1	1,9				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Stürze trat bei 3 Patienten (10,3%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 5 Patienten (13,5%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 3 Patienten (8,8%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,31 [95%-KI: 0,34; 5,02] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 0,85 [95%-KI: 0,19; 3,91] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Stürze trat bei 2 Patienten (6,3%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 3 Patienten (7,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 1 Patienten (3,7%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,23 [95%-KI: 0,22; 6,92] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 0,59 [95%-KI: 0,06; 6,18] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Stürze trat bei 1 Patienten (1,9%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 1 Patienten (1,6%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 1 Patienten (1,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,89 [95%-KI: 0,06; 13,81] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 0,89 [95%-KI: 0,06; 13,81] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	61	1	1,6	SAS	RR	0,31	0,04; 2,55
Perampanel 8mg/Tag		137	9	6,6			1,26	0,46; 3,43
Perampanel 12mg/Tag		61	4	6,6			1,26	0,37; 4,28
Plazebo		115	6	5,2				
Perampanel alle Dosierungen		259	14	5,4			1,04	0,41; 2,63

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Stürze trat bei 1 Patienten (1,6%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,31 [95%-KI: 0,04; 2,55].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Stürze trat bei 9 Patienten (6,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,26 [95%-KI: 0,46; 3,43].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Stürze trat bei 4 Patienten (6,6%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,26 [95%-KI: 0,37; 4,28].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Stürze trat bei 14 Patienten (5,4%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,04 [95%-KI: 0,41; 2,63].

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Stürze

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Stürze unter Perampanel bei bis zu 10,2% (n=26; 12mg/Tag Perampanel) und unter Plazebo bei 3,4% (n=15) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Stürze bei 5,9% (n=51) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 1,75 [95%-KI: 1,00; 3,08].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine gerade noch nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Stürze bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten aus der Plazebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein anderes Bild als bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Stürze trat in der Perampanel-Gruppen bei bis zu 6,6% (n=9; 8mg/Tag Perampanel bzw. n=4; 12mg/Tag Perampanel) der Teilnehmer auf. Bei der Plazebo-Gruppe waren es mit 5,2% (n=6) nur geringfügig weniger Patienten. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Stürze bei 5,4% (n=14) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 1,04 [95%-KI: 0,41; 2,63].
- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Stürze bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei

weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Placebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Insgesamt bestätigt sich auch für diesen Endpunkt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.23. Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-152: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	133	1	0,8	SAS	RR	0,91	0,06; 14,39
Perampanel 12mg/Tag		134	0	0,0				
Plazebo		121	1	0,8				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	129	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		121	0	0,0				
Plazebo		136	1	0,7				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	172	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		169	0	0,0				
Plazebo		185	0	0,0				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei 1 Patienten (0,8%) aus der Plazebo-Gruppe, bei keinem Patienten aus der 12mg/Tag Perampanel- und bei 1 Patienten (0,8%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 0,91 [95%-KI: 0,06; 14,39] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei 1 Patienten (0,7%) aus der Plazebo-Gruppe, aber bei keinem Patienten aus den beiden Perampanel-Gruppen auf. Von der Berechnung der RRs und 95%-KIs wurde daher abgesehen.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei keinem Patienten in Studie 306 auf. Von der Berechnung der RRs und 95%-KIs wurde daher abgesehen. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	172	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		431	1	0,2			0,51	0,05; 5,63
Perampanel 12mg/Tag		255	0	0,0				
Plazebo		442	2	0,5				
Perampanel alle Dosierungen		858	1	0,1			0,26	0,02; 2,83

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei keinem Patienten aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Von der Berechnung eines RR und 95%-KI wurde daher abgesehen.

Gepoolte Analyse für 8mg Perampanel: Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei einem Patienten (0,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,51 [95%-KI: 0,05; 5,63].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei keinem Patienten aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Von der Berechnung eines RR und 95%-KI wurde daher abgesehen.

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei 1 Patienten (0,1%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,26 [95%-KI: 0,02; 2,83].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	37	1	2,7	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		34	0	0,0				
Plazebo		29	0	0,0				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit E: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	39	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		27	0	0,0				
Plazebo		32	1	3,1				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	61	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		61	0	0,0				
Plazebo		54	0	0,0				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei 1 Patienten (2,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei keinem Patienten aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Von der Berechnung eines RR und 95%-KI wurde daher abgesehen.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei 1 Patienten (3,1%) aus der Plazebo-Gruppe, und bei keinem Patienten aus den Perampanel-Gruppen. Von der Berechnung eines RR und 95%-KI wurde daher abgesehen.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei keinem Patienten in Studie 306 auf. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	61	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		137	1	0,7			0,84	0,05; 13,27
Perampanel 12mg/Tag		61	0	0,0				
Plazebo		115	1	0,9				
Perampanel alle Dosierungen		259	1	0,4			0,44	0,03; 7,04

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei keinem Patienten aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Von der Berechnung eines RR und 95%-KI wurde daher abgesehen.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei 1 Patienten (0,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,84 [95%-KI: 0,05; 13,27].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei keinem Patienten aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Von der Berechnung eines RR und 95%-KI wurde daher abgesehen

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei 1 Patienten (0,4%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,44 [95%-KI: 0,03; 7,04].

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

- Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten und der Warnhinweis für alle AEDs wird in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation von Perampanel dargestellt. Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten vereinzelt auftrat, d.h. unter Perampanel war es ein Patient (8mg/Tag Perampanel) und unter Plazebo waren es zwei Patienten. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei einem Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 0,26 [95%-KI: 0,02; 2,83].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei Patienten unter Perampanel gegenüber Patienten aus der Plazebo-Gruppe.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein nahezu gleiches Bild wie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat nur vereinzelt auf: Sowohl unter Perampanel als auch in der Plazebo-Gruppe war es jeweils nur ein Teilnehmer. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 0,44 [95%-KI: 0,03; 7,04].
- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre

Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Placebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. In der Gesamtschau von Gesamtpopulation und Lamotrigin-Subgruppe zeigen sich keine Unterschiede. Insgesamt bestätigt sich auch für diesen Endpunkt die gute Verträglichkeit von Perampanel.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.4.1.24. Unerwünschte Ereignisse: Aggression – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-158: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Aggression

Studie	Operationalisierung
Studie 304	Anzahl der Patienten mit Aggression als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 305	Anzahl der Patienten mit Aggression als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.
Studie 306	Anzahl der Patienten mit Aggression als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitoring der UEs.

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-159: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Aggression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 304	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 305	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Studie 306	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=133; Perampanel 12mg/Tag: n=134, Plazebo: n=121). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 305(Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121, Plazebo: n=136). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitoring erfasst (Perampanel 2mg/Tag: n=180; Perampanel 4mg/Tag: n=172; Perampanel 8mg/Tag: n=169; Plazebo: n=185). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Aggression für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der vollständigen Studienpopulation.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	133	3	2,3	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		134	7	5,2				
Plazebo		121	0	0,0				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	129	2	1,6	SAS	RR	2,11	0,19; 22,97
Perampanel 12mg/Tag		121	1	0,8			1,12	0,07; 17,78
Plazebo		136	1	0,7				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	172	1	0,6	SAS	RR	1,08	0,07; 17,06
Perampanel 8mg/Tag		169	2	1,2			2,19	0,20; 23,93
Plazebo		185	1	0,5				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Aggression trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei 3 Patienten (2,3%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 7 Patienten (5,2%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Von der Berechnung eines RR und 95%-KI wurde daher abgesehen.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Aggression trat bei 1 Patienten (0,7%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 2 Patienten (1,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 1 Patienten (0,8%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 2,11 [95%-KI: 0,19; 22,97] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 1,12 [95%-KI: 0,07; 17,78] für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Aggression trat bei 1 Patienten (0,5%) aus der Plazebo-Gruppe, bei 1 Patienten (0,6%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei 2 Patienten (1,2%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das RR beträgt 1,08 [95%-KI: 0,07; 17,06] für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo und 2,19 [95%-KI: 0,20; 23,93] für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-161: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	172	1	0,6	SAS	RR	1,28	0,12; 14,08
Perampanel 8mg/Tag		431	7	1,6			3,59	0,75; 17,18
Perampanel 12mg/Tag		255	8	3,1			6,93	1,48; 32,40
Plazebo		442	2	0,5				
Perampanel alle Dosierungen		858	16	1,9			4,12	0,95; 17,84

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: ISS (Eisai Ltd. 2011c); Daten aus Source Table 85.1 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Aggression trat bei 1 Patienten (0,6%) aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 4mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,28 [95%-KI: 0,12; 14,08].

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Aggression trat bei 7 Patienten (1,6%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 3,59 [95%-KI: 0,75; 17,18].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Aggression trat bei 8 Patienten aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 6,93 [95%-KI: 1,48; 32,40].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Aggression trat bei 16 Patienten (1,9%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 4,12 [95%-KI: 0,95; 17,84].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie erfolgt anhand der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation.

Tabelle 4-162: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Studie 304								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	37	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		34	1	2,9				
Plazebo		29	0	0,0				
Studie 305								
Perampanel 8mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	39	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 12mg/Tag		27	0	0,0				
Plazebo		32	1	3,1				
Studie 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	61	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		61	1	1,6				
Plazebo		54	0	0,0				

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie 304 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)

Das UE Aggression trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei keinem Patienten aus der 8mg/Tag Perampanel- und bei 1 Patienten (2,9%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Von der Berechnung eines RR und 95%-KI wurde daher abgesehen.

Studie 305 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)

Das UE Aggression trat bei 1 Patienten (3,1%) aus der Plazebo-Gruppe, bei keinem Patienten aus den Perampanel-Gruppe auf. Von der Berechnung eines RR und 95%-KI wurde daher abgesehen.

Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Das UE Aggression trat bei keinem Patienten aus der Plazebo-Gruppe, bei 1 Patienten (1,6%) aus der 4mg/Tag Perampanel- und bei keinem Patienten aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Von der Berechnung eines RR und 95%-KI wurde daher abgesehen. Im Rahmen der Studie 306 wurde auch 2mg/Tag Perampanel untersucht. Da diese Tagesdosierung jedoch unterhalb der wirksamen Erhaltungsdosis für Perampanel liegt, ist diese Gruppe für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens nicht relevant und wird daher auch nicht dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten aus den Studien 304, 305 und 306 wurden gepoolt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse über alle betrachteten Dosierungen (4mg/Tag Perampanel, 8mg/Tag Perampanel und 12mg/Tag Perampanel) hinweg gepoolt. Die Analyse der gepoolten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 4-163: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aggression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin-Subpopulation, gepoolte Analyse

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied		
						Maß	Schätzer	95%-Konfidenzintervall
Gepoolte Studien 304 / 305 / 306								
Perampanel 4mg/Tag	Anzahl der Patienten mit UE: Aggression	61	0	0,0	SAS	RR		
Perampanel 8mg/Tag		137	1	0,7			0,84	0,05; 13,27
Perampanel 12mg/Tag		61	1	1,6			1,89	0,12; 29,62
Plazebo		115	1	0,9				
Perampanel alle Dosierungen		259	2	0,8			0,89	0,08; 9,70

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 85.2 (Eisai 2012)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SAS: engl. Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Gepoolte Analyse für 4mg/Tag Perampanel: Das UE Aggression trat bei keinem Patienten aus der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Von der Berechnung eines RR und 95%-KI wurde daher abgesehen.

Gepoolte Analyse für 8mg/Tag Perampanel: Das UE Aggression trat bei 1 Patienten (0,7%) aus der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 8mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,84 [95%-KI: 0,05; 13,27].

Gepoolte Analyse für 12mg/Tag Perampanel: Das UE Aggression trat bei 1 Patienten (1,6%) aus der 12mg/Tag Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für 12mg/Tag Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,89 [95%-KI: 0,12; 29,62].

Gepoolte Analyse über alle Dosierungen von Perampanel: Das UE Aggression trat bei 2 Patienten (0,8%) in allen Perampanel-Gruppen auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,89 [95%-KI: 0,08; 9,70].

Zusammenfassung der Ergebnisse für das UE Aggression

- Die Betrachtung der Gesamtpopulation der gepoolten Studien 304, 305 und 306 ergab, dass das UE Aggression unter Perampanel bei bis zu 3,1% (n=8; 12mg/Tag Perampanel) und unter Plazebo 0,5% (n=2) der Patienten auftrat. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Aggression bei 1,9% (n=16) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 4,12 [95%-KI: 0,95; 17,84].
- Bei der Bewertung des Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse zumeist für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Aggression bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten der Plazebo-Gruppe. In der Betrachtung der gepoolten 12mg/Tag Perampanel Dosierung kann ein erhöhtes Auftreten gegenüber Plazebo vermutet werden. Das Ergebnis wird aber nicht durch die Betrachtung der einzelnen Studien unterstützt.
- Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation ergab sich ein anderes Bild als bei der Betrachtung der Gesamtpopulation. Das UE Aggression trat hier nur vereinzelt auf: Unter Perampanel waren es insgesamt nur zwei Teilnehmer und in der Plazebo-Gruppe war es nur ein Teilnehmer. Für die gepoolten Dosierungen von Perampanel trat das UE Aggression bei 0,8% (n=2) der Patienten auf. Das RR gegenüber Plazebo beträgt 0,89 [95%-KI: 0,08; 9,70].
- Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren vs. Lamotrigin als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren sprechen die Ergebnisse für eine

nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des UE Aggression bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Plazebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten. Insgesamt bestätigt sich auch für diesen Endpunkt die gute Verträglichkeit und Sicherheit von Perampanel.

4.3.1.4.2. Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.4.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Tabelle 4-164: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Sub-gruppe	Arm	Definition des Ziel-kriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Me-dian zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Me-dian für die Änderung ggü. Studienbeginn	Aus-wertungs-art und -kollektiv	
Geschlecht									
männlich	Peram-panel 8mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	65	40,58	128,858	12,29	-14,17	52,114	ITT AS – Doppelblind-Phase,
	Peram-panel 12mg		66	55,39	151,264	12,82	-6,31	108,429	
	Plazebo		54	23,20	23,710	14,74	-7,07	54,068	
weiblich	Peram-panel 8mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	67	30,12	39,011	17,58	-32,65	46,086	ITT AS – Doppelblind-Phase,
	Peram-panel 12mg		64	26,56	32,586	11,61	-29,05	44,007	
	Plazebo		65	30,32	38,033	12,98	-2,66	73,643	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Sub-gruppe	Arm	Definition des Ziel-kriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Me-dian zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Me-dian für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungs-art und -kollektiv		
Alter										
<18 Jahre	Peram-panel 8mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	15	90,72	261,163	13,66	-42,88	47,741	ITT AS – Doppelblind-Phase,	
	Peram-panel 12mg		10	59,79	110,687	21,47	37,40	221,301		-35,56
	Plazebo		14	25,05	27,990	16,27	-2,53	56,826		-15,90
18–64 Jahre	Peram-panel 8mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	115	28,51	37,343	14,98	-21,67	49,707	ITT AS – Doppelblind-Phase,	
	Peram-panel 12mg		115	40,63	113,261	11,61	-22,17	60,353		-34,92
	Plazebo		100	27,24	32,703	13,83	-4,88	67,861		-21,68

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Sub-gruppe	Arm	Definition des Ziel-kriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b		Me-dian zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b		Me-dian für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungs-art und -kollektiv
≥65 Jahre	Peram-panel 8mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage	2	8,37	7,014	8,37	13,60	54,100	13,60	ITT AS – Doppelblind-Phase,
	Peram-panel 12mg		5	17,13	22,889	6,83	-20,08	59,842	-12,49	
	Plazebo		5	29,91	43,878	10,67	-6,23	34,045	-1,80	
Herkunft										
weiß	Peram-panel 8mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage	114	29,38	37,823	16,25	-22,89	49,262	-25,07	ITT AS – Doppelblind-Phase,
	Peram-panel 12mg		113	38,56	109,618	11,79	-14,56	88,381	-33,51	
	Plazebo		101	28,2	33,615	15,47	-8,66	62,860	-21,74	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Sub-gruppe	Arm	Definition des Ziel-kriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b		Me-dian zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b		Me-dian für die Änderung ggü. Studienbeginn	Auswertungs-art und -kollektiv
nicht weiß	Peram-panel 8mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit	18	72,57	239,618	11,53	-27,70	54,608	-32,04	ITT AS – Doppelblind-Phase,
	Peram-panel 12mg	fokaler An-fälle pro 28 Tage	17	58,73	119,724	12,00	-37,06	35,939	-43,50	
	Plazebo		18	20,87	24,314	8,66	17,77	75,455	-15,63	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

ggü: gegenüber; SD: engl. Standard Deviation; ITT AS: engl. Intention to Treat Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward

Tabelle 4-165: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Sub-gruppe	Arm	Definition des Ziel-kriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Me-dian zu Studien-be-ginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Me-dian für die Änder-ung ggü. Stu-dien-be-ginn	Aus-wert-ungs-art und -kol-ektiv		
Geschlecht										
männlich	Peram-panel 8mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	65	31,95	74,460	9,33	-21,32	46,920	ITT FAS – Doppelblind-Phase,	
	Peram-panel 12mg		50	33,31	84,204	15,71	6,18	151,109		-14,64
	Plazebo		71	32,79	54,587	11,79	-1,67	65,963		-11,85
weiblich	Peram-panel 8mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	64	43,32	87,247	17,21	-21,54	49,953	ITT FAS – Doppelblind-Phase,	
	Peram-panel 12mg		71	48,61	101,692	12,92	-2,50	112,690		-17,57
	Plazebo		65	31,20	51,008	12,29	3,94	67,653		-8,77

Alter										
<18 Jahre	Peram-panel 8mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	17	67,36	136,156	21,70	-24,48	43,617	-32,72	ITT FAS – Doppelblind- Phase,
	Peram-panel 12mg		10	95,20	162,995	31,25	-29,16	61,137	-43,87	
	Plazebo		17	56,42	60,093	38,18	-26,04	30,874	-22,86	
18–64 Jahre	Peram-panel 8mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	109	33,72	69,576	12,67	-21,13	49,058	-26,64	ITT FAS – Doppelblind- Phase, ,
	Peram-panel 12mg		109	37,88	86,461	13,66	4,62	134,555	-17,28	
	Plazebo		118	28,64	51,119	10,24	4,99	69,732	-7,13	
≥65 Jahre	Peram-panel 8mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage	3	9,43	6,354	6,83	-15,04	60,996	1,73	ITT FAS – Doppelblind- Phase,
	Peram-panel 12mg		2	17,95	20,665	17,95	-40,60	84,002	-40,60	
	Plazebo		1	18,00		18,00	-8,77		-8,77	

Herkunft										
weiß	Peram-panel 8mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	107	41,19	87,144	16,39	-19,41	46,990	-26,64	ITT FAS – Doppelblind- Phase,
	Peram-panel 12mg		100	47,39	102,665	14,82	0,56	130,110	-17,44	
	Plazebo		115	31,75	54,13	11,79	4,61	70,595	-8,77	
nicht weiß	Peram-panel 8mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	22	20,09	34,827	6,53	-31,27	54,106	-52,30	ITT FAS – Doppelblind- Phase,
	Peram-panel 12mg		21	17,99	31,385	9,80	3,56	129,213	-21,64	
	Plazebo		21	33,59	45,332	16,21	-18,69	32,251	-29,55	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

Tabelle 4-166: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Sub-gruppe	Arm	Definition des Ziel-kriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Me-dian zu Studien-be-ginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Me-dian für die Änder-ung ggü. Stu-dien-be-ginn	Aus-wer-tungs-art und -kol-lektiv		
Geschlecht										
männlich	Peram-panel 4mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	85	82,63	487,312	9,80	-14,85	50,525	ITT AS – Doppelblind-Phase,	
	Peram-panel 8mg		77	38,57	97,962	10,77	-20,55	45,012		-21,43
	Plazebo		95	17,24	22,498	8,00	2,54	79,951		-10,94
weiblich	Peram-panel 4mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	83	44,78	135,847	10,24	-20,78	60,338	ITT AS – Doppelblind-Phase,	
	Peram-panel 8mg		89	27,97	43,049	11,61	-24,81	57,690		-37,93

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Plazebo		87	31,59	69,054	11,61	0,42	50,599	-8,54	
Alter										
<18 Jahre	Peram-panel 4mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28	13	29,76	33,758	12,67	-27,55	32,876	-23,91	ITT AS – Doppelblind- Phase,,
	Peram-panel 8mg		12	88,16	95,74	55,44	-20,93	52,522	-34,61	
	Plazebo		14	24,48	33,02	12,95	22,68	76,977	4,57	
18–64 Jahre	Peram-panel 4mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28	154	67,18	374,755	10,24	-17,19	57,098	-24,11	ITT AS – Doppelblind- Phase,
	Peram-panel 8mg		150	28,93	71,204	10,85	-22,84	52,364	-30,62	
	Plazebo		166	24,26	52,356	9,12	0,48	66,507	-10,36	
≥65Jahre	Peram-panel 4mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit	1	8,20		8,20	19,31	.	19,31	ITT AS – Doppelblind- Phase,
	Peram-panel		4	15,48	13,823	14,25	-28,37	53,368	-26,57	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	8mg	fokaler An-fälle pro 28								
	Plazebo		2	8,00	5,517	8,00	-59,45	22,580	-59,45	
Herkunft										
weiß	Peram-panel 4mg	Mediane prozentuale Änderung der	103	39,38	119,245	10,24	-22,15	53,753	-29,63	ITT AS – Doppelblind-Phase,
	Peram-panel 8mg	Gesamt - häufigkeit fokaler An-fälle pro 28	115	35,15	82,593	11,20	-20,27	58,294	-28,82	
	Plazebo	Tage	119	20,84	28,596	9,56	1,30	79.828	-14,62	
nicht weiß	Peram-panel 4mg	Mediane prozentuale Änderung der	65	102,85	557,762	10,24	-16,43	56,058	-28,55	ITT AS – Doppelblind-Phase,
	Peram-panel 8mg	Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	51	27,78	48,472	10,24	-33,72	50,621	-44,27	
	Plazebo		63	30,26	76,924	7,70	-7,26	52,415	-13,64	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Subgruppe	Arm	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und –kollektiv
Geschlecht						
männlich	Perampanel 8mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	65	22	33,8	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 12mg		66	24	36,4	
	Plazebo		54	9	16,7	
weiblich	Perampanel 8mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	67	27	40,3	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 12mg		64	23	35,9	
	Plazebo		65	22	33,8	
Alter						
<18 Jahre	Perampanel 8mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	15	9	60	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 12mg		10	4	40	
	Plazebo		14	4	28,6	
18–64 Jahre	Perampanel 8mg	% Anteil der Patienten mit einer	115	40	34,8	ITT AS - Erhaltungs-Phase,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Perampanel 12mg	Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	115	41	35,7	LOCF
	Plazebo		100	26	26	
≥ 65 Jahre	Perampanel 8mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	2	0	0	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 12mg		5	2	40	
	Plazebo		5	1	20	
Herkunft						
weiß	Perampanel 8mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	114	43	37,7	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 12mg		113	37	32,7	
	Plazebo		101	27	26,7	
nicht weiß	Perampanel 8mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	18	6	33,3	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 12mg		17	10	58,8	
	Plazebo		18	4	22,2	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

ggü: gegenüber; SD: engl. Standard Deviation; ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; ITT AS: engl. Intention to Treat Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward

Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Subgruppe	Arm	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv
Geschlecht						
männlich	Perampanel 8mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	60	22	36,7	ITT AS - Erhaltungs-Phase,
	Perampanel 12mg		45	15	33,3	
	Plazebo		65	12	18,5	
weiblich	Perampanel 8mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	58	19	32,8	ITT AS - Erhaltungs-Phase,
	Perampanel 12mg		59	23	39,0	
	Plazebo		60	7	11,7	
Alter						
<18 Jahre	Perampanel 8mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	16	5	31,3	ITT AS - Erhaltungs-Phase,
	Perampanel 12mg		10	5	50,00	
	Plazebo		13	3	23,1	
18–64 Jahre	Perampanel 8mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	99	35	35,4	ITT AS - Erhaltungs-Phase,
	Perampanel 12mg		93	33	35,5	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Plazebo	≥50%	111	16	14,4	
≥65 Jahre	Perampanel 8mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50%	3	1	33,3	ITT AS - Erhaltungs-Phase,
	Perampanel 12mg		1	0	0	
	Plazebo		1	0	0	
Herkunft						
weiß	Perampanel 8mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50%	98	30	30,6	ITT AS - Erhaltungs-Phase,
	Perampanel 12mg		84	28	33,3	
	Plazebo		106	15	14,2	
nicht weiß	Perampanel 8mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50%	20	11	55,0	ITT AS - Erhaltungs-Phase,
	Perampanel 12mg		20	10	50,0	
	Plazebo		19	4	21,1	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

ITT AS: engl. Intention to Treat Analysis Set

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-169: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – vollständige Studienpopulation

Subgruppe	Arm	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv
Geschlecht						
männlich	Perampanel 4mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	85	23	27,1	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 8mg		77	20	26,0	
	Plazebo		95	16	16,8	
weiblich	Perampanel 4mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	83	25	30,1	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 8mg		89	38	42,7	
	Plazebo		87	16	18,4	
Alter						
<18 Jahre	Perampanel 4mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	13	3	23,1	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 8mg		12	4	33,3	
	Plazebo		14	2	14,3	
18–64 Jahre	Perampanel 4mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	154	45	29,2	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 8mg		150	53	35,3	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Plazebo	Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	166	29	17,5	
≥ 65 Jahre	Perampanel 4mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der	1	0	0,0	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 8mg	Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	4	1	25,0	
	Plazebo		2	1	50,0	
Herkunft						
weiß	Perampanel 4mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der	103	33	32,0	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 8mg	Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	115	35	30,4	
	Plazebo		119	20	16,8	
nicht-weiß	Perampanel 4mg	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der	65	15	23,1	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 8mg	Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	51	23	45,1	
	Plazebo		63	12	19,0	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: CSR Studie 304; CSR Studie 305; CSR Studie 306 (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b; Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)

ITT AS: engl. Intention to Treat Analysis Set LOCF: engl. Last Observation Carried Forward

Die Subgruppenanalyse für die vollständige Studienpopulation wurde im Rahmen der Zulassung deskriptiv durchgeführt. Für die a priori im SAP festgelegten Subgruppenanalysen (Alter, Geschlecht und Herkunft) ergab sich kein statistischer Zusammenhang, der hätte weiterverfolgt werden müssen.

Tabelle 4-170: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin Subpopulation

Sub-gruppe	Arm	Definition des Ziel-kriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Me-dian zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Me-dian für die Änderung ggü. Studienbeginn	Aus-wertungs-art und -kollektiv		
Geschlecht										
männlich	Peram-panel 8mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	17	22,03	21,653	11,61	-27,62	35,632	ITT AS – Erhalt-ungs-phase, LOCF	
	Peram-panel 12mg/Tag		14	101,24	283,811	15,26	-19,05	44,328		-34,00
	Plazebo		13	19,20	22,573	11,90	-25,33	26,570		-22,66
weiblich	Peram-panel 8mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	20	33,04	41,849	23,35	-28,08	48,980	ITT AS – Erhalt-ungs-phase, LOCF	
	Peram-panel 12mg/Tag		19	32,24	36,050	15,08	-28,73	37,634		-35,95

Sub-gruppe	Arm	Definition des Ziel-kriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b		Me-dian zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b		Me-dian für die Änderung ggü. Studienbeginn	Aus-wertungs-art und -kollektiv
	Plazebo	Tage	16	20,06	28,311	9,22	-0,58	55,193	-11,42	
Alter										
<18 Jahre	Peram-panel 8mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage	3	7,90	3,757	8,00	-39,80	58,656	-70,83	ITT AS – Erhaltungsphase, LOCF
	Peram-panel 12mg/Tag		3	28,84	25,855	19,60	-21,28	24,996	-31,90	
	Plazebo		3	8,73	5,133	9,12	-6,43	37,613	-4,44	
18–64 Jahre	Peram-panel 8mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage	34	29,75	35,053	21,24	-26,82	42,123	-21,83	ITT AS – Erhaltungsphase, LOCF
	Peram-panel 12mg/Tag		30	64,78	195,117	13,54	-24,96	41,734	-35,22	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Sub-gruppe	Arm	Definition des Ziel-kriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b		Me-dian zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b		Me-dian für die Änderung ggü. Studienbeginn	Aus-wertungs-art und -kollektiv
	Plazebo		25	20,86	27,145	10,24	-12,58	48,123	-18,60	
≥65 Jahre	Peram-panel 8mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage	0	0	0	0	0	0	0	ITT AS – Erhaltungsphase, LOCF
	Peram-panel 12mg/Tag		0	0	0	0	0	0	0	
	Plazebo		1	22,84	0	22,84	-4,86	0	-4,86	
Herkunft										
weiß	Peram-panel 8mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28	34	29,85	34,989	21,24	-31,46	38,438	-22,54	ITT AS – Erhaltungsphase, LOCF
	Peram-panel 12mg/Tag		29	64,58	198,567	12,00	-21,35	41,525	-33,51	

Sub-gruppe	Arm	Definition des Ziel-kriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b		Me-dian zu Studienbeginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b		Me-dian für die Änderung ggü. Studienbeginn	Aus-wertungs-art und -kollektiv
	Plazebo	Tage	24	22,36	27,222	11,20	-19,50	35,695	-19,78	
nicht weiß	Peram-panel 8mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage	3	6,85	4,223	4,67	12,78	76,646	18,18	ITT AS – Erhaltungsphase, LOCF
	Peram-panel 12mg/Tag		4	39,31	29,729	34,15	-49,08	16,234	-47,95	
	Plazebo		5	6,79	4,893	3,41	25,85	72,015	-11,58	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 61.1; 61.2 und 61.3 (Eisai 2012)

ggü: gegenüber; SD: engl. Standard Deviation; ITT AS: engl. Intention to Treat Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward

Tabelle 4-171: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin Subpopulation

Sub-gruppe	Arm	Definition des Ziel-kriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Me-dian zu Studien-be-ginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Me-dian für die Änder-ung ggü. Stu-dien-be-ginn	Aus-wert-ungs-art und –kol-ektiv	
Geschlecht									
männlich	Peram-panel 8mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	18	55,00	132,704	17,35	-28,48	41,809	ITT FAS – Erhalt-ungs-phase, LOCF
	Peram-panel 12mg/Tag		9	29,72	25,195	20,19	-14,88	40,184	
	Plazebo		18	11,85	7,374	10,15	-4,16	33,593	
weiblich	Peram-panel 8mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	21	65,49	139,132	16,39	-26,43	31,532	ITT FAS – Erhalt-ungs-phase, LOCF
	Peram-panel 12mg/Tag		18	77,98	151,313	20,73	14,37	132,663	
	Plazebo		14	31,96	58,929	9,97	-14,76	26,694	

Alter										
<18 Jahre	Peram-panel 8mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	5	128,66	250,873	7,51	-23,11	31,669	-32,72	ITT FAS – Erhalt-ungs- phase, LOCF
	Peram-panel 12mg/Tag		1	540,88	0	540,88	-73,13	0	-73,13	
	Plazebo		3	82,53	124,775	10,93	-1,99	34,871	17,29	
18–64 Jahre	Peram-panel 8mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	33	51,97	112,824	20,36	-28,90	37,340	-40,46	ITT FAS – Erhalt-ungs- phase, LOCF,
	Peram-panel 12mg/Tag		25	45,08	83,753	20,19	11,92	111,602	-12,74	
	Plazebo		29	14,25	13,941	9,58	-9,50	30,907	-10,44	
≥65 Jahre	Peram-panel 8mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage	1	6,83	0	6,83	1,73	0	1,73	ITT FAS – Erhalt-ungs- phase, LOCF
	Peram-panel 12mg/Tag		1	3,33	0	3,33	-100,0	0	-100,0	
	Plazebo		0	0	0	0	0	0	0	
Herkunft										
weiß	Peram-panel 8mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit	35	66,39	141,010	20,36	-28,45	35,493	-32,72	ITT FAS – Erhalt-ungs- phase,
	Peram-panel		25	66,45	129,305	21,85	5,39	114,270	-20,23	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	12mg/Tag	fokaler An-fälle pro 28 Tage								LOCF
	Plazebo		30	21,41	41,094	10,15	-7,33	30,230	-9,72	
nicht weiß	Peram-panel 8mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der	4	10,41	9,949	5,80	-17,97	46,250	-29,95	ITT FAS – Erhalt-ungs-phase, LOCF
	Peram-panel 12mg/Tag	Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	2	4,97	0,267	4,97	-4,95	60,486	-4,95	
	Plazebo		2	9,29	2,516	9,29	-30,73	42,475	-30,73	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quelle: Daten aus Source Table 61.1; 61.2 und 61.3 (Eisai 2012)

Tabelle 4-172: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin Subpopulation

Sub-gruppe	Arm	Definition des Ziel-kriteriums	N ^a	Mittelwert zu Studienbeginn inkl. SD ^b	Me-dian zu Studien-be-ginn	mittlere Änderung ggü. Studienbeginn inkl. SD ^b	Me-dian für die Änder-ung ggü. Stu-dien-be-ginn	Aus-wer-tungs-art und –kol-ektiv		
Geschlecht										
männlich	Peram-panel 4mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	32	38,76	52,818	10,36	-10,13	61,177	-14,99	ITT AS – Er-halt-ungs-phase, LOCF
	Peram-panel 8mg/Tag		27	36,91	81,490	10,77	-19,65	27,533	-19,52	
	Plazebo		24	14,41	17,113	7,21	-12,69	38,035	-1,25	
weiblich	Peram-panel 4mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	29	57,77	194,898	12,29	-23,94	43,869	-26,14	ITT AS – Er-halt-ungs-phase, LOCF
	Peram-panel 8mg/Tag		34	24,66	28,874	13,28	-16,84	85,305	-34,15	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Plazebo		30	30,45	46,751	10,96	8,15	51,797	-10,66	
Alter										
<18 Jahre	Peram-panel 4mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit	5	35,78	35,924	23,44	-9,47	20,300	-6,63	ITT AS – Er-halt- ungs-phase, LOCF
	Peram-panel 8mg/Tag	fokaler An-fälle pro 28	2	55,44	9,479	55,44	-16,22	6,858	-16,22	
	Plazebo		1	9,33	0	9,33	6,15	0	6,15	
18–64 Jahre	Peram-panel 4mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit	56	48,87	144,576	10,51	-17,34	55,739	-25,11	ITT AS – Er-halt- ungs-phase, LOCF
	Peram-panel 8mg/Tag	fokaler An-fälle pro 28	57	29,29	59,908	11,61	-17,85	68,083	-26,41	
	Plazebo		53	23,59	37,558	8,27	-1,25	47,397	-8,54	
≥65Jahre	Peram-panel 4mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der Gesamt-häufigkeit	0	0	0	0	0	0	0	ITT AS – Er-halt- ungs-phase,
	Peram-panel		2	27,29	3,829	27,29	-26,57	13,628	-26,57	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	8mg/Tag	fokaler An-fälle pro 28								LOCF
	Plazebo		0	0	0	0	0	0	0	
Herkunft										
weiß	Peram-panel 4mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der	39	54,72	169,608	12,67	-16,06	52,208	-19,85	ITT AS – Er-halt-ungs-phase, LOCF
	Peram-panel 8mg/Tag	Gesamt - häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	48	34,41	64,535	13,28	-17,42	72,309	-26,31	
	Plazebo		37	18,70	24,418	8,20	-0,21	50,592	-12,77	
nicht weiß	Peram-panel 4mg/Tag	Mediane prozentuale Änderung der	22	35,52	52,209	10,02	-17,12	57,400	-23,78	ITT AS – Er-halt-ungs-phase, LOCF
	Peram-panel 8mg/Tag	Gesamt-häufigkeit fokaler An-fälle pro 28 Tage	13	14,12	14,354	7,51	-20,54	34,305	-25,81	
	Plazebo		17	33,38	55,663	10,82	-3,06	39,237	-3,36	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Standardabweichung SD jeweils in der rechten Spalte

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 61.1; 61.2 und 61.3 (Eisai 2012)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-173: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus Studie 304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin Subpopulation

Subgruppe	Arm	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und –kollektiv
Geschlecht						
männlich	Perampanel 8mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	17	6	35,3	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 12mg/Tag		14	5	35,7	
	Plazebo		13	2	15,4	
weiblich	Perampanel 8mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	20	8	40,0	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 12mg/Tag		18	6	33,3	
	Plazebo		16	5	31,3	
Alter						
<18 Jahre	Perampanel 8mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	3	2	66,7	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 12mg/Tag		3	1	33,3	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Plazebo		3	1	33,3	
18–64 Jahre	Perampanel 8mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	34	12	35,3	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 12mg/Tag		30	10	33,3	
	Plazebo		25	6	24,0	
≥ 65 Jahre	Perampanel 8mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	0	0	0	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 12mg/Tag		0	0	0	
	Plazebo		1	0	0	
Herkunft						
weiß	Perampanel 8mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	34	13	38,2	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 12mg/Tag		29	8	27,6	
	Plazebo		24	7	29,2	
nicht weiß	Perampanel 8mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	3	1	33,3	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 12mg/Tag		4	3	75,0	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Plazebo		5	0		
--	---------	--	---	---	--	--

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 60.3; 60.4 und 60.5 (Eisai 2012)

ggü: gegenüber; SD: engl. Standard Deviation; ITT FAS: engl. Full Intention to Treat Analysis Set; ITT AS: engl. Intention to Treat Analysis Set; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-174: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus Studie 305 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin Subpopulation

Subgruppe	Arm	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv
Geschlecht						
männlich	Perampanel 8mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	18	7	38,9	ITT AS - Erhaltungs-Phase,
	Perampanel 12mg/Tag		9	1	11,1	
	Plazebo		18	2	11,1	
weiblich	Perampanel 8mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	21	6	28,6	ITT AS - Erhaltungs-Phase,
	Perampanel 12mg/Tag		18	6	33,3	
	Plazebo		14	1	7,1	

Alter						
<18 Jahre	Perampanel 8mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50%	5	1	20,0	ITT AS - Erhaltungs-Phase,
	Perampanel 12mg/Tag		1	1	100,0	
	Plazebo		3	0	0	
18–64 Jahre	Perampanel 8mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50%	33	12	36,4	ITT AS - Erhaltungs-Phase,
	Perampanel 12mg/Tag		25	5	20,0	
	Plazebo		29	3	10,3	
≥65 Jahre	Perampanel 8mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50%	1	0	0	ITT AS - Erhaltungs-Phase,
	Perampanel 12mg/Tag		1	0	0	
	Plazebo		0	0	0	

Herkunft						
weiß	Perampanel 8mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50%	35	11	31,4	ITT AS - Erhaltungs-Phase,
	Perampanel 12mg/Tag		25	6	24,0	
	Plazebo		30	2	6,7	
nicht weiß	Perampanel 8mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥50%	4	2	50,0	ITT AS - Erhaltungs-Phase,
	Perampanel 12mg/Tag		2	1	50,0	
	Plazebo		2	1	50,0	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 60.3; 60.4 und 60.5 (Eisai 2012)

ITT AS: engl. Intention to Treat Analysis Set

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-175: Ergebnisse der Subgruppen für Endpunkt 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus Studie 306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Lamotrigin Subpopulation

Subgruppe	Arm	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv
Geschlecht						
männlich	Perampanel 4mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	32	10	31,3	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 8mg/Tag		27	5	18,5	
	Plazebo		24	4	16,7	
weiblich	Perampanel 4mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	29	9	31,0	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 8mg/Tag		34	14	41,2	
	Plazebo		30	3	10,0	

Alter						
<18 Jahre	Perampanel 4mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	5	0	0	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 8mg/Tag		2	0	0	
	Plazebo		1	0	0	
18–64 Jahre	Perampanel 4mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	56	19	33,9	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 8mg/Tag		57	19	33,3	
	Plazebo		53	7	13,2	
≥ 65 Jahre	Perampanel 4mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	0	0	0	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 8mg/Tag		2	0	0	
	Plazebo		0	0	0	

Herkunft						
weiß	Perampanel 4mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	39	12	30,8	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 8mg/Tag		48	16	33,3	
	Plazebo		37	4	10,8	
nicht-weiß	Perampanel 4mg/Tag	% Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$	22	7	31,8	ITT AS - Erhaltungs-Phase, LOCF
	Perampanel 8mg/Tag		13	3	23,1	
	Plazebo		17	3	17,6	

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: Daten aus Source Table 60.3; 60.4 und 60.5 (Eisai 2012)

ITT AS: engl. Intention to Treat Analysis Set LOCF: engl. Last Observation Carried Forward

Entsprechend zur Subgruppenanalyse für die vollständigen Studienpopulation der drei pivotalen Zulassungsstudien (304, 305 und 306), wurde auch die Subgruppenanalyse für die Lamotrigin-Subpopulationen der drei pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv durchgeführt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Subgruppenanalysen, entsprechend dem Vorgehen bei der Zulassung, deskriptiv dargestellt wurden, ist durch eine weitere Zusammenfassung der einzeln dargestellten Subgruppen in einer Meta-Analyse nicht zielführend. Alle relevanten Informationen können den einzelnen Subgruppenanalysen entnommen werden.

4.3.1.4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.4 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Zusammenfassung konzentriert sich auf die Aussagen die Anhand der gepoolten Dosierung von Perampael in der post-hoc Subpopulation, der Patienten mit einer Basistherapie, die Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthält, getroffen werden können:

Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase): Das RR für Perampanel (alle wirksamen Dosierungen gepoolt) vs. Plazebo beträgt 2,18 [95%-KI: 1,36; 3,49]. Der p-Wert für den Unterschied zur Plazebo-Gruppe lag bei Behandlung mit Perampanel bei 0,0004.

Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage (Doppelblind-Phase): Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage in der Doppelblind-Phase beträgt für Perampanel (alle wirksamen Dosierungen gepoolt) -26,22%. Die mediane Differenz zur gepoolten Plazebo-Gruppe beträgt -16,30% [95%-KI: -25,30;-7,49] mit einem p-Wert von 0,0005 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase): Die mediane Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für Perampanel (alle wirksamen Dosierungen gepoolt) -35,59%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt -22,00% [95%-KI: -31,83; -11,86] mit einem p-Wert von 0,0001 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase): Die mediane Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage beträgt für Perampanel -67,69%. Die mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe -30,63% [95%-KI: -52,65; -8,96] mit einem p-Wert von 0,0017 nach Rang-transformierter ANCOVA.

Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase): Eine Berechnung der Relativen Risiken wurde nicht durchgeführt, da in der gepoolten Placebo-Gruppe kein einziger Patient, der Anfallsfreiheit erreichte, enthalten war. In der Perampanel-Gruppe erreichten 5 Patienten (2,3%) Anfallsfreiheit.

QOLIE-31-P: Bei der Betrachtung der Gesamtpopulation erzielten Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppe insbesondere in den Kategorien „Sorgen wegen der Anfälle“, „Energie/ Müdigkeit“ und „Auswirkungen des Medikaments“ die höchsten Steigerungen der jeweiligen Scores ($p < 0,05$).

75% Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase)): Das RR für Perampanel (alle wirksamen Dosierungen gepoolt) vs. Placebo beträgt 5,79 [95%-KI: 1,83; 18,37] mit einem p-Wert von 0,0002.

Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)): Das RR für Perampanel (alle wirksamen Dosierungen gepoolt) vs. Placebo beträgt 2,31 [95%-KI: 1,47; 3,63] mit einem p-Wert von $< 0,0001$.

Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)): Das RR für Perampanel (alle wirksamen Dosierungen gepoolt) vs. Placebo beträgt 1,80 [95%-KI: 1,14; 2,85 mit einem p-Wert von 0,0053.

Gesamtmortalität: Weder in der Interventions-Gruppe noch in der Placebo-Gruppe sind Todesfälle aufgetreten.

Unerwünschte Ereignisse gesamt: UEs traten bei 202 Patienten (78,0%) aller mit Perampanel behandelten Patienten auf, während bei 81 Patienten (70,4%) der gepoolten Placebo-Gruppe UEs auftraten. Das RR zu Placebo beträgt 1,11 [95%-KI: 0,97; 1,27].

Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gesamt: SUEs traten bei 12 Patienten (4,6%) aller mit Perampanel behandelten Patienten auf. Das RR zu Plazebo beträgt 1,78 [95%-KI: 0,51; 6,17].

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten: Aufgrund von UEs brachen insgesamt 24 Patienten (9,3%), die mit Perampanel behandelt wurden, die Therapie vorzeitig ab. Das RR für Perampanel gegenüber Plazebo beträgt 3,55 [95%-KI: 1,09; 11,56].

Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag: Das UE Hautausschlag trat bei 4 Patienten (1,5%) in allen Perampanel-Gruppe auf. Da es in der gepoolten Plazebo-Gruppe kein UE: Hautausschlag gab, wurde von der Berechnung von RRs und 95%-KIs abgesehen.

Unerwünschte Ereignisse: Schwindel: Das UE Schwindel trat bei 76 Patienten (29,3%) in allen Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 3,37 [95%-KI: 1,81; 6,28].

Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz: Das UE Somnolenz trat bei 39 Patienten (15,1%) in allen Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 2,89 [95%-KI: 1,26; 6,63].

Unerwünschte Ereignisse: Ataxie: Das UE Ataxie trat bei 12 Patienten (4,6%) in allen Perampanel-Gruppe auf. Da es in der gepoolten Plazebo-Gruppe kein UE: Ataxie gab, wurde von der Berechnung von RRs und 95%-KIs abgesehen.

Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit: Das UE Übelkeit trat bei 15 Patienten (5,8%) in allen Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,95 [95%-KI: 0,40; 2,27].

Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen: Das UE Erbrechen trat bei 12 Patienten (4,6%) in allen Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,33 [95%-KI: 0,44; 4,04].

Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen: Das UE Kopfschmerzen trat bei 33 Patienten (12,7%) in allen Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,22 [95%-KI: 0,65; 2,28].

Unerwünschte Ereignisse: Diplopie: Das UE Diplopie trat bei 4 Patienten (1,5%) in allen Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,78 [95%-KI: 0,20; 15,72].

Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen: Das UE Verschwommensehen trat bei 10 Patienten (3,9%) in allen Perampanel-Gruppe auf. Da in der Plazebo-Gruppe kein UE auftrat, wurde von einer Berechnung der RRs und der 95%-KIs abgesehen.

von Unerwünschte Ereignisse: Stürze: Das UE Stürze trat bei 14 Patienten (5,4%) in allen Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 1,04 [95%-KI: 0,41; 2,63].

Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten: Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten trat bei 1 Patienten (0,4%) in allen Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,44 [95%-KI: 0,03; 7,04].

Unerwünschte Ereignisse: Aggression: Das UE Aggression trat bei 2 Patienten (0,8%) in allen Perampanel-Gruppe auf. Das dazugehörige RR für Perampanel vs. Plazebo beträgt 0,89 [95%-KI: 0,08; 9,70].

Zusammenfassend stellen die aufgelistete Endpunkte einen überzeugenden Beleg für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel dar.

4.3.2. Weitere Unterlagen

4.3.2.1. Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1. Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

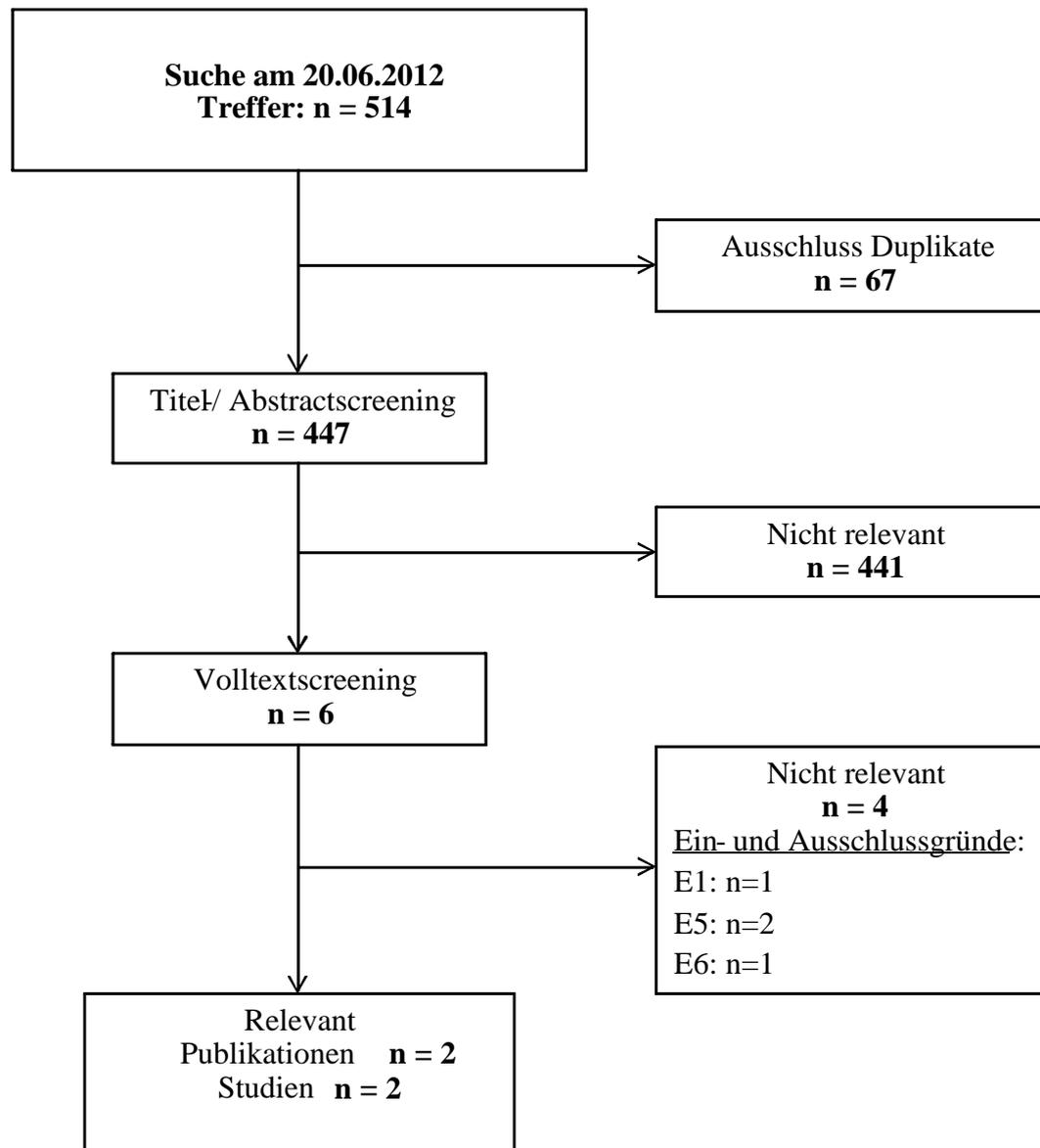
- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*

4.3.2.1.1.1. Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten - Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Es liegen keine Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin vor, wie der

Tabelle 4-1. Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu entnehmen ist (Stand der Information: 12.07.2012). Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern vorgenommen. Tabelle 4-177 stellt den resultierenden Studienpool aus RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin dar, sowie die Datenquellen, die in den Recherchen identifiziert wurden.

4.3.2.1.1.2. Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche



E1: Population: Epilepsiepatienten (≥ 12 Jahre), die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden

E5: Studientypen: RCTs

E6: Studiendauer: ≥ 12 Wochen Erhaltungs-Phase nach Titration

Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin

4.3.2.1.1.3. Suche in Studienregistern

Tabelle 4-176: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
P42-05	GSK Clinical Study Register (GlaxoSmithKline 2005)	nein (Liste liegt nicht vor)	ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder - ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt. RCT: engl. Randomized Controlled Trial; GSK: GlaxoSmithKline			

4.3.2.1.1.4. Resultierender Studienpool: RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin

Tabelle 4-177: Studienpool – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin

Studie	verfügbare Datenquellen ^a		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert			
P42-05	nein	ja (GlaxoSmithKline 2005)	ja (Matsuo et al. 1993)
nicht identifizierbar	nein	nein	ja (Smith et al. 1993)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder - ergebnisse. RCT: engl. Randomized Controlled Trial			

4.3.2.1.2. Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nachfolgend erfolgt keine erneute Charakterisierung der Studien zum zu bewertenden Arzneimittel (Perampanel): die entsprechenden Informationen befinden sich in den Abschnitten 4.3.1.2.1 bzw. 4.3.1.3 und den dazugehörigen Abschnitten in Anhang 4-F und Anhang 4-G.

Die Charakterisierung der Studien für indirekte Vergleiche basiert auf den identifizierten Studien bzw. Volltextpublikationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- Matsuo et al. 1993 (Studie P42-05) (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)
- Smith et al. 1993 (Studie nicht identifizierbar) (Smith et al. 1993)

Bei diesen Studien handelt es sich um doppelblinde, plazebokontrollierte RCTs. Allerdings unterscheiden sich beide Studien in der Größe der Studienpopulation, dadurch dass die Studie P42-05 eine multizentrische, Parallelgruppen-Studie und die Studie von Smith et al. eine einzelzentrische, Cross-over-Studie ist.

Tabelle 4-178: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Matsuo et al. 1993	RCT, multizentrisch, doppelblind, plazebokontrolliert, Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosierung.	männliche und weibliche Patienten im Alter 18 bis 65 Jahren mit diagnostizierter Epilepsie, die trotz der Einnahme von ein bis dreiverschiedenen AEDs an refraktären einfach- oder komplex- fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden (mindestens 4 Anfälle im Zeitraum von 4 Wochen).	Lamotrigin 300mg/Tag (n=71) Lamotrigin 500mg/Tag (n=72) Plazebo (n=73)	Baseline-Phase: 12 Wochen* - Überprüfung der Eignung zur Studienteilnahme und Dokumentation der Anfallshäufigkeit. Doppelblind-Phase: 24 Wochen Titrations-Phase (12 Wochen) und Erhaltungs-Phase (12 Wochen) Nachbeobachtungs- Phase: drei Wochen Taper-Phase (2 Wochen) und Follow-up-Phase (1 Woche)	15 Studienzentren in den USA. 13. April 1988 bis 5. März 1990	Primäre Endpunkt: <ul style="list-style-type: none">• Mediane prozentuale Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle während der Erhaltungs-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase. Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none">• 26%-Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um ≥26% - pro Anfallstyp)• Veränderung der Häufigkeit einfacher und komplexer fokaler Anfälle, sowie sekundär generierter Anfälle• Veränderung der Anzahl der Tage mit fokalen Anfällen• Allgemeine Einschätzung des

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Patienten Explorative Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Anfallsfreiheit in mindestens 5 aufeinander folgenden Wochen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Smith et al. 1993	RCT, cross-over, doppelblind, plazebokontrolliert.	männliche und weibliche Patienten im Alter von 12 bis 70 Jahren mit diagnostizierter Epilepsie, die trotz Einnahme von AEDs an refraktären fokalen Anfällen leiden (mindestens einmal pro Woche).	Verteilung vor dem Coss-Over (Anteil der Patienten die den ersten Studienabschnitt beendeten): Lamotrigin (n=35) Plazebo (n=38) Keine Angaben zur genauen Gruppengröße (die Einteilung erfolgte anhand der Komedikation (Induktoren vs. Non- Induktoren) Lamotrigin 200mg/Tag bzw. 400mg/Tag.	Baseline-Phase: 4 Wochen – Überprüfung der Eignung zur Studienteilnahme und Dokumentation der Anfallshäufigkeit. Doppelblind-Phase 1: 24 Wochen Behandlungs-Phase (18 Wochen) Washout-Phase (sechs Wochen) Doppelblind-Phase 2: 22 Wochen Behandlungs-Phase (18 Wochen) Washout-Phase (vier Wochen)	k.A.	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Schwere der Anfälle • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

* Unterschiedliche Angaben Matsuo et al. (1993): 12 Wochen Baseline-Phase, P42-05: 8 Wochen Baseline-Phase

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; AEDs: Antiepileptika; k.A.: keine Angaben

Tabelle 4-179: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Inervention Gruppe 1	Intervention Gruppe 2	Vergleichs-Gruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere AEDs
Matsuo et al. 1993	<p>Lamotrigin 300mg/Tag Doppelblind-Phase Titrations-Phase: Startdosis zweimal 50mg pro Tag (zwei mal zwei Kapseln), Steigerung in 100mg-Schritten pro Woche Erhaltungs-Phase: durchgehende Verabreichung von 300mg täglich. Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch um 100mg reduziert werden. Nachbeobachtungs-Phase Taperphase: schrittweise Reduktion der Therapie auf 0mg. Anschließend Follow-up.</p>	<p>Lamotrigin 500mg/Tag Doppelblind-Phase Titrations-Phase: Startdosis zweimal 50mg pro Tag (zwei mal zwei Kapseln), Steigerung in 100mg-Schritten pro Woche Erhaltungs-Phase: durchgehende Verabreichung von 500mg täglich. Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch um 100mg reduziert werden. Nachbeobachtungs-Phase: Taperphase: schrittweise Reduktion der Therapie auf 0mg. Anschließend Follow-up.</p>	<p>Plazebo Doppelblind-Phase Titrations-Phase zweimal zwei Plazebo-Kapseln pro Tag, Erhaltungs-Phase: zwei Plazebo-Kapseln pro Tag, Nachbeobachtungs-Phase: k.A.</p>	<p>Keine bestimmte Vorbehandlung. Patienten nahmen ein, zwei oder maximal drei auf dem Markt befindliche AEDs in stabiler Dosierung. Dosisveränderungen waren bis maximal zwei Wochen vor Studieneintritt, bzw. vier Wochen im Falle von Phenobarbital erlaubt.</p>	<p>Während der Studiendauer erhielten die Patienten ihre bisherigen AEDs (bis zu drei) weiter. Dosisänderungen im Studienverlauf waren möglich, wenn sich die Plasmakonzentration von begleitenden AEDs um $\pm 50\%$ im Vergleich zur Baseline-Phase veränderte, um eine stabile Plasmakonzentration der begleitenden AEDs zu gewährleisten.</p>
Smith et al. 1993	<p>Lamotrigin 200mg/Tag Keine Angaben zur Steigerung der Dosierung, „Wash-Out“-Phase und Cross-Over der Patienten.</p>	<p>Lamotrigin 400mg/Tag Keine Angaben zur Steigerung der Dosierung, „Wash-Out“-Phase und Cross-Over der Patienten.</p>	<p>Plazebo k.A.</p>	<p>Patienten nahmen maximal zwei auf dem Markt befindliche AEDs. Ein Wechsel in der Einnahme von AEDs durfte nicht später als zwei Monate vor Studienbeginn stattgefunden haben.</p>	<p>Während der Studiendauer erhielten die Patienten ihre bisherige AED Therapie weiter.</p>

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; AEDs: Antiepileptika; k.A.: keine Angaben; AED: engl. Antiepileptic Drug

Tabelle 4-180: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie Gruppe	N ^a	Alter in Jahren [MW] ^a	Geschlecht w / m [n (%)] ^a	Anzahl der Studien- abbrecher [n (%)] ^b	Herkunft* [n (%)]	Zeit seit der Epilepsie- Diagnose in Monaten [MW] ^a	Anfallsart** [Median pro Monat]
Matsuo et al. (1993)							
Lamotrigin 300mg	71	33	41 / 30 (57,8 / 42,2)	7 (9,9)	66 (93,0) 3 (4,2) 2 (2,8)	22,4	12,0 12,0 1,7
Lamotrigin 500mg	72	32	57 / 15 (79,2 / 20,8)	14 (19,4)	68 (94,4) 4 (5,6) 0 (0)	21,8	12,7 11,5 4,7
Plazebo	73	34	51 / 22 (69,9 / 30,1)	6 (8,2)	60 (82,2) 9 (12,3) 4 (5,5)	21,5	12,7 12,3 0,7
Smith et al. (1993)							
Lamotrigin 200mg	insgesamt Lamotrigin: 35 ^c	insgesamt: 33,7	insgesamt: 48 / 33 (k.A.)	insgesamt: 19 (23,5)	k.A.	insgesamt: 21	insgesamt: 9 ^b 6 ^b 30 ^b 36 ^b
Lamotrigin 400mg	insgesamt Lamotrigin: 35 ^c	insgesamt: 33,7	insgesamt: 48 / 33 (k.A.)	insgesamt: 19 (23,5)	k.A.	insgesamt: 21	insgesamt: 9 ^b 6 ^b 30 ^b 36 ^b
Plazebo	38 ^c	insgesamt: 33,7	insgesamt: 48 / 33 (k.A.)	insgesamt: 19 (23,5)	k.A.	insgesamt: 21	insgesamt: 9 ^b

							6 ^b 30 ^b 36 ^b
*Herkunft: <ul style="list-style-type: none"> • Weiße • Schwarze • Andere 		**Anfallsart: Matsuo et al. 1993: <ul style="list-style-type: none"> • Einfach-fokale Anfälle, komplex-fokale Anfälle oder sekundär generalisierte Anfälle • Einfach oder komplex- fokale Anfälle • Sekundär generalisierte Anfälle Smith et al. 1993: <ul style="list-style-type: none"> • Einfach-fokale Anfälle • Einfach- und komplex- Anfälle • Komplex- fokale Anfälle • Komplex-fokale und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle 					

^a Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden.

^b Keine Angaben, ob es sich um Median, Mittelwert oder Prozentangaben handelt und in welchem Zeitpunkt diese Daten erhoben wurden (bspw. pro Monat, pro Woche etc.)

^cEs werden keine detaillierteren Angaben gemacht. Zudem beziehen sich die angegebenen Zahlen auf die erste Doppelblind-Phase; da es sich um ein Cross-Over-Design handelt ist davon auszugehen, dass sich die Gruppenzuteilung in der zweiten Doppelblind-Phase änderte.

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; MW: Mittelwert; w: weiblich; m: männlich; k.A.: keine Angabe

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Die Studie von Matsuo et al. ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen Phase III Studie, durchgeführt an 15 Studienzentren in den USA. In Parallelgruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lamotrigin in Dosierungen von 300mg/Tag und 500mg/Tag vs. Plazebo untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit einer diagnostizierten Epilepsie mit weiterhin auftretenden fokalen Anfällen trotz der Einnahme von bis zu drei AEDs. Insgesamt wurden 216 Patienten randomisiert. Das Verhältnis der Gruppe betrug 1:1:1, so dass 71 Patienten in die 300mg/Tag Lamotrigin - Gruppe, 72 Patienten in die 500mg/Tag Lamotrigin-Gruppe und 73 Patienten in die Plazebo-Gruppe aufgenommen wurden.

Die Studie umfasste eine 12-wöchige Baseline-Phase, in der die Patienten die Anfallshäufigkeit dokumentierten. Nach der randomisierten Zuteilung in eine der drei Behandlungsgruppen mit 300mg oder 500mg Lamotrigin oder Plazebo folgte eine 24-wöchige Doppelblind-Phase, welche sich in zwei 12-wöchigen Auswertungs-Phase. Die Angaben zu der Dauer der Titrations-Phase sind ungenügend und lassen vermuten, dass die Titrations-Phase für die Patienten in der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe drei Wochen und für die 500mg/Tag Lamotrigin-Gruppe fünf Wochen betrug. Die Patienten erhielten zweimal täglich zwei Tabletten der Studienmedikation in einem ca. 12-stündigen Intervall nach folgendem Schema:

- Lamotrigin 300mg/Tag: zweimal zwei Kapseln pro Tag, Steigerung in 100mg-Schritten pro Woche. Ausgehend von 50mg bis zu einer Dosis von 300mg/Tag (Titrations-Phase). Durchgehende Verabreichung von 300mg täglich (Erhaltungs-Phase). Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch um 100mg reduziert werden. Im Anschluss schrittweise Reduktion der Therapie auf 0mg (Taper-Phase).
- Lamotrigin 500mg/Tag: zweimal zwei Kapseln pro Tag, Steigerung in 100mg-Schritten pro Woche. ausgehend von 50mg, bis zu einer Dosis von 500mg/Tag (Titrations-Phase). Durchgehende Verabreichung von 500mg täglich (Erhaltungs-Phase). Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch um 100mg reduziert werden. Im Anschluss schrittweise Reduktion der Therapie auf 0mg (Taper-Phase).
- Plazebo: zweimal zwei Plazebo-Tabletten täglich in allen Studienphasen

Alle Patienten erschienen unabhängig davon, ob sie die Studie wie geplant beendet hatten, zu einer dreiwöchigen Nachbeobachtungs-Phase. Diese bestand aus einer zweiwöchigen Taper-Phase, in der die Dosis schrittweise auf 0mg reduziert wurde und einer einwöchigen Nachbeobachtungs-Phase.

Endpunkte der Studie waren zum einen die mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 12 Wochen (Baseline-Phase vs. Titrations- oder Erhaltungs-Phase), die 26% Ansprechrate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 12 Wochen um $\geq 26\%$), die Veränderung der Anzahl der Tage mit fokalen Anfällen, die allgemeine Einschätzung des Patienten und das Erreichen von Anfallsfreiheit in mindestens fünf aufeinanderfolgenden Wochen.

Zudem wurden folgende Sicherheitsvariablen erhoben: Dokumentation des Auftretens von UEs, SUEs, Studienabbruch aufgrund von UEs, Messung und Dokumentation von Vitalparametern, Durchführen von EKGs sowie allgemeinärztliche, neurologische und augenärztliche Untersuchungen.

Die erhobenen Daten wurden sowohl für jedes Studienzentrum einzeln als auch gepoolt analysiert. Eine Ausnahme stellten die Sicherheitsvariablen dar, die nur gepoolt analysiert wurden. Alle Analysen wurden nach dem Per-Protocol-Prinzip durchgeführt. Die Ergebnisse der beiden 12-wöchigen Doppelblind-Phasen wurden jeweils separat mit der 12-wöchigen Baseline-Phase verglichen, um einen gleichen Beobachtungszeitraum sicherzustellen. Woche eins bis 12 beinhaltete alle Patienten, die mindestens 11 Wochen eine Behandlung erhielten. Die Analyse der Wochen 13 bis 24 beinhaltete alle Patienten, die insgesamt mindestens 23 Wochen eine Behandlung erhalten haben. Alle statistischen Tests erfolgten zweiseitig.

Die mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Häufigkeit fokaler Anfälle wurde durch Varianzanalysen quantifiziert. Um den Verteilungsannahmen der Varianzanalyse gerecht zu werden, wurde die absolute Zahl der Anfälle log-transformiert. Um die family-wise Fehlerrate von 5% zu kontrollieren, wurde Dunnett's Verfahren angewendet. Unterschiede in den Anteilen der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von mindestens 26% wurde mit dem exakten Test nach Fisher bestimmt. Die Veränderungen der Häufigkeit fokaler Anfälle wurden für alle fokalen Anfallstypen (einfach-fokal, komplex-fokal und sekundär generalisiert) und jeweils für einfach-fokale und komplex-fokale Anfälle mittels Varianzanalyse berechnet. Es werden keine Angaben zum geplanten Auswertungsverfahren für die Anzahl der Tage mit fokalen Anfällen gemacht. Unterschiede in der PGIC während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase wurden mit Cochran-Mantel-Haenszel-Test bestimmt. Unterschiede in den Anteilen der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von mindestens 26%, wurde mittels des exakten Tests nach Fisher bestimmt.

Bei der Analyse der Sicherheitsvariablen wurden jeweils Differenzen berechnet, um Unterschiede innerhalb und zwischen den Behandlungsgruppen zu quantifizieren. Die statistische Signifikanz wurde aus zusätzlich berechneten 95%-K abgeleitet. Ein während der Behandlung auftretendes UE ist definiert als ein UE, das unter der Behandlung aufgetreten oder bereits vor Behandlungsbeginn aufgetreten ist und sich unter Behandlung verschlechtert hat. Ergebnisse der gesamten 24 Wochen Doppelblind-Phase wurden zudem mit den Daten der Baseline-Phase verglichen, um den Gesamtbehandlungseffekt zu bewerten.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Die Studie von Smith et al. ist eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, cross-over Studie. In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten zwischen 12 und 70 Jahren mit einer diagnostizierten Epilepsie mit weiterhin auftretenden refraktären fokalen Anfällen trotz der Einnahme von maximal zwei AEDs. Insgesamt wurden 81 Patienten randomisiert. In der ersten Doppelblind-Phase erhielten 35 Patienten Lamotrigin, entsprechend ihrer Komedikation mit Non-Induktoren oder Induktoren (200mg/Tag oder 400mg/Tag) und 38 Patienten Plazebo. Die Anzahl der Patienten pro Lamotrigin-Gruppe ist nicht bekannt. Ebenso gibt es keine Informationen über die Gruppeneinteilung in Doppelblind-Phase zwei (nach dem Cross-Over). Die Medikation in den Doppelblind-Phasen eins wurde nach folgendem Schema verabreicht:

- Lamotrigin 400mg/Tag: 400mg täglich, keine weiteren Angaben
- Lamotrigin 200mg/Tag: 200mg täglich, keine weiteren Angaben
- Plazebo: keine Angaben

Nach der ersten Doppelblind-Phase wurde den Patienten, die Lamotrigin erhalten hatten, Plazebo verabreicht; den Patienten, die in Doppelblind-Phase Plazebo verabreicht worden war, wurde entweder 200mg/Tag oder 400mg/Tag Lamotrigin gegeben.

Die Hauptfragestellung ist der Vergleich von Lamotrigin, in den Dosierungen von 200mg/Tag und 400mg/Tag) gegen Plazebo hinsichtlich des primären Endpunktes der Studie, der prozentualen Veränderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle unter Therapie. Zudem wurden die Veränderung der Schwere der Anfälle und die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Folgende Sicherheitsvariablen wurden erfasst: Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren vor allem die Art, Inzidenz und Intensität unerwünschter Ereignisse.

Aufgetretene Anfälle wurden anhand der ILAE 1981 Klassifikation eingeordnet.

Um die Wirksamkeit des Verblindungsprozesses zu quantifizieren wurden Patienten und Untersucher nach Beendigung der Behandlungs-Phase in der ersten Doppelblind-Phase nach der Art der Behandlung gefragt (Plazebo oder Wirkstoff). Ob die Einschätzungen häufiger als zufällig richtig waren, wurde mittels Chi-Quadrat-Test bestimmt. Prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle während der Gabe von Lamotrigin im Vergleich zu Plazebo wurde durch einen Wilcoxon-Rangsummen Test und durch ANOVAs errechnet. Um den Verteilungsannahmen der Varianzanalyse gerecht zu werden, wurde die absolute Zahl an fokalen Anfällen log-transformiert. Beide Methoden wurden für die Gesamtanfallshäufigkeit und jeweils für fokale Anfälle, sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle, einfach-fokale Anfälle und komplex-fokale Anfälle durchgeführt. Die Schwere der Anfälle wurde in

einer selbsterstellten 16-Item Skala bei Patienten bzw. einer 8-Item Skala bei Angehörigen erhoben.

Unterschiede in der Schwere der Anfälle während der Baseline- und jeder Doppelblind-Phase wurden mit t-Tests für verbundene Stichproben ermittelt. Unterschiede in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der Baseline- und jeder Doppelblind-Phase wurden mit t-Tests für verbundene Stichproben ermittelt.

Bei den Sicherheitsvariablen wurden jeweils Differenzen berechnet, um Unterschieden innerhalb und zwischen den Behandlungsgruppen zu quantifizieren. Die statistische Signifikanz wurde aus 95%-KIs abgeleitet. Das Auftreten, die Intensität und die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs zur Studienmedikation von UEs wurden bei jedem Studienarztbesuch dokumentiert.

4.3.2.1.3. Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-181: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Primäre Endpunkte				
Studie	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)		
Matsuo et al. 1993	ja ^a	ja		
P42-05	ja ^a	ja		
Smith et al. 1993	ja ^a	ja		
Sekundäre und explorative Endpunkte				
Studie	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	75%-Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$)
Matsuo et al. 1993	nein	nein	ja	nein
P42-05	nein	nein	nein	nein
Smith et al. 1993	nein	nein	nein	nein

QOLIE-31-P		Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	
Matsuo et al. 1993	nein	nein	nein	
P42-05	nein	nein	nein	
Smith et al. 1993	nein	nein	nein	
Studie	Gesamtmortalität	UE gesamt	SUE gesamt	UEs, die zu einem Studienabbruch führten
Matsuo et al. 1993	nein	nein	ja	ja
P42-05	nein	nein	ja	ja
Smith et al. 1993	nein	nein	ja	ja
	UE: Schwindel	UE: Somnolenz	UE: Ataxie	UE: Übelkeit
Matsuo et al. 1993	ja	ja	ja	ja
P42-05	ja	ja	ja	ja
Smith et al. 1993	ja	ja	ja	ja
	UE: Kopfschmerzen	UE: Diplopie	UE: Verschwommensehen	UE: Stürze
Matsuo et al. 1993	ja	ja	ja	nein
P42-05	ja	ja	nein	nein
Smith et al. 1993	ja	ja	ja	nein
UE: Aggression				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Matsuo et al. 1993	nein
P42-05	nein
Smith et al. 1993	nein

^a Dieser Endpunkt wurde jedoch nicht pro 28 Tage erhoben, sondern in jeder Studie während der Doppelblind-Phase (bzw. Taper- oder Erhaltungs-Phase) im Vergleich zur Baseline-Phase

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

4.3.2.1.3.1. Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.4.1.

4.3.2.1.3.1.1. Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$) – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-182: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Lamotrigin 200mg/Tag	Lamotrigin 300mg/Tag	Lamotrigin 400mg/Tag	Lamotrigin 500mg/Tag ^a	Plazebo
1	Matsuo et al. 1993	•		•		(•)	•
1	Smith et al. 1993	•	•		•		

^a 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

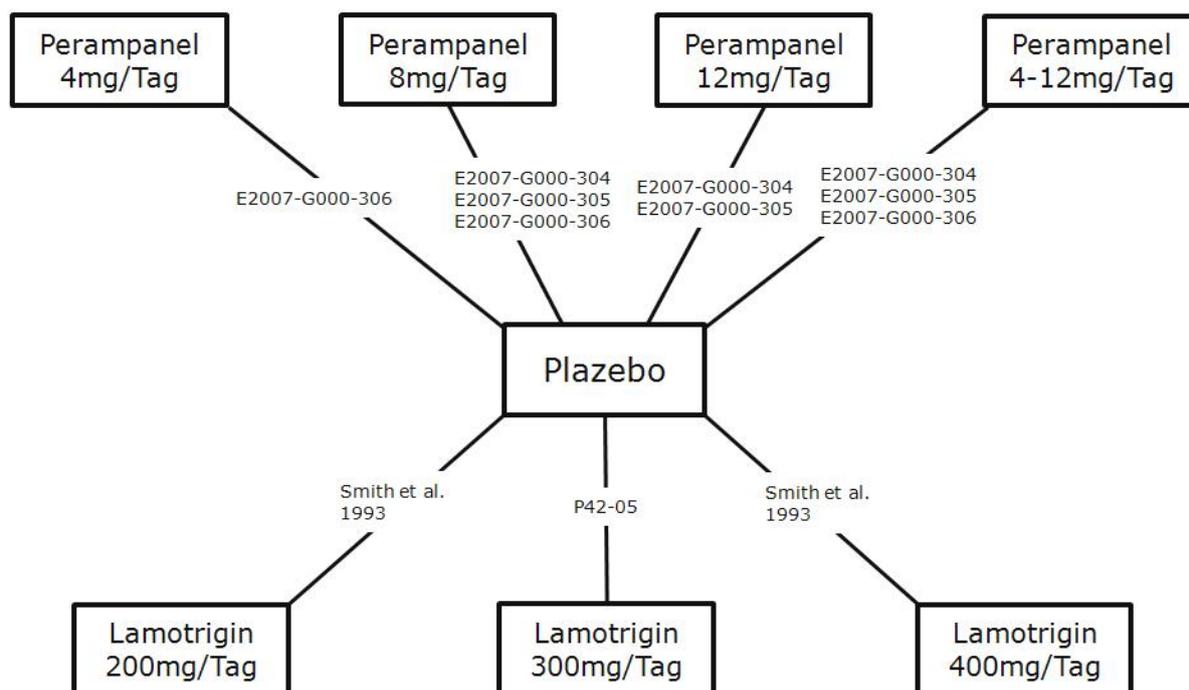


Abbildung 7: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)“

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-183: Operationalisierung des Endpunkts „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)“

Studie	Operationalisierung
Matsuo et al. 1993 P42-05	Änderung der Häufigkeit fokaler Anfälle, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Smith et al. 1993	Änderung der Häufigkeit fokaler Anfälle, ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-184: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)“ - in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Matsuo et al. 1993	hoch	ja	nein	nein	ja	niedrig
Smith et al. 1993	hoch	ja	nein	nein	ja	hoch

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Plazebo- und Lamotrigin-Kapseln und deren Verpackung waren von identischem Aussehen.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur ausgesagt, dass auch eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol-Analyse lag bei $>5\%$. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Widersprüchliche Angaben zur Dauer der Baseline-Phase bei Matsuo et al. (12 Wochen) und dem Studienprotokoll der Studie P42-05 (acht Wochen) stellen einen das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktor dar. Da in beiden Quellen jedoch für die Auswertung 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Allerdings finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: Bei Matsuo et al. 1993 werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. Im Studienprotokoll P45-05 hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch einzustufen, das des Endpunktes jedoch als niedrig.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es handelt sich um eine singlezentrische randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Cross-over-Studie. Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie einem Wirkstoffarm zugeordnet waren.

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und -zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrucher erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere fünf Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt). Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over-Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention To Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Das Verzerrungspotential ist daher sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Matsuo et al. 1993								
Therapie	Definition Zielkriterium	Baseline-Phase vs. Auswertungs-Phase				Baseline-Phase vs. gesamte Doppelblind-Phase		
		Behandlungsintervall	n ^a	Mediane Reduktion um $\geq 50\%$ bei %	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo	n ^a	Mediane Reduktion um $\geq 50\%$ in %	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Lamotrigin 300mg/Tag	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	Auswertungs-Phase 1	67	18	nicht signifikant	65	k.A.	k.A.
		Auswertungs-Phase 2	65	20	nicht signifikant			
Lamotrigin 500mg/Tag ^d		Auswertungs-Phase 1	63	33	nicht signifikant	59	k.A.	k.A.
		Auswertungs-Phase 2	59	34	nicht signifikant			
Plazebo		Auswertungs-Phase 1	70	14	- / -	67	k.A.	- / -
		Auswertungs-Phase 2	67	18	- / -			
Smith et al. 1993								
Therapie	Definition Zielkriterium	Baseline-Phase vs. Doppelblind-Phase 1 und Doppelblind-Phase 2				Wirkstoff vs. Plazebo		
		Behandlungsintervall	n ^a	Mediane Reduktion um $\geq 50\%$ (absolute Zahl der Patienten)	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo	n ^a	Mediane Reduktion um $\geq 50\%$ (absolute Zahl der Patienten)	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Lamotrigin 200mg/Tag	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert	Doppelblind-Phase 1	insgesamt Lamotrigin : 35 ^b	k.A.	k.A.	k.A.	insgesamt Lamotrigin: 12 ^c	k.A.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	Doppelblind-Phase 2	k.A.	k.A.	k.A.			
Lamotrigin 400mg/Tag		Doppelblind-Phase 1	insgesamt Lamotrigin : 35 ^b	k.A.	k.A.			
		Doppelblind-Phase 2	k.A.	k.A.	k.A.			
Plazebo		Doppelblind-Phase 1	38	k.A.	- / -	k.A.	- / -	- / -
		Doppelblind-Phase 2	k.A.	k.A.	- / -			

^a Anzahl der Patienten in der Auswertung^b Es werden keine detaillierteren Angaben gemacht. Da es sich um ein Cross-Over-Design handelt ist davon auszugehen, dass sich die Gruppenzuteilung in der zweiten Doppelblind-Phase ändert.^c Es wird nicht zwischen den Lamotrigin-Gruppen differenziert. Auch ist nicht klar, ob die Daten aus Doppelblind-Phase 1 oder 2 stammen.^d 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; k.A.: keine Angabe;

Quelle: (Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Matsuo et al. 1993 (Matsuo et al. 1993)

Die aufgeführten Ergebnisse wurden aus Matsuo et al. 1993 und aus dem Studienprotokoll P42-05 entnommen. Die Analysen wurden nach dem Per-Protocol-Prinzip durchgeführt. Es werden keine p-Werte angegeben, jedoch ist dem Text zu entnehmen, dass die berichteten Responder-Raten sich nicht signifikant zwischen den Lamotrigin-Gruppen und der Placebo-Gruppe unterscheiden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich mit Perampanel können die Ergebnisse der Analyse der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe gegen die Placebo-Gruppe herangezogen werden. Die 500mg/Tag Lamotrigin-Gruppe betrachtet einen Dosisbereich, der über der üblichen Erhaltungsdosis von Lamotrigin liegt, und wird daher nicht für einen indirekten Vergleich gegen Perampanel verwendet.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es finden sich nur Angaben zur Anzahl der Patienten in der Doppelblind-Phase 1 (also vor dem Cross-Over), und auch hier wird nicht zwischen den beiden Lamotrigin-Gruppen differenziert. Es wird nur die absolute Anzahl genannt und nicht erläutert, wie sich diese zusammensetzte.

Da die Ergebnisse dieses Endpunktes nur gepoolt für beide Doppelblind-Phasen berichtet werden, sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der beiden Studienarme vor dem Cross-over möglich. Daher können diese nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Homogenität der Ergebnisse:

Die großen methodischen Unterschiede (Studiendesign, Untersuchungs-Phasen, Auswertungspopulationen) zwischen den Publikationen zur Studie P42-05 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993) und der durch Smith et al. 1993 beschriebenen Studie lassen ein Zusammenfassen der Ergebnisse dieser beiden Studien für Lamotrigin als Zusatztherapie über eine Meta-Analyse nicht zu. Die Durchführung von separaten indirekten Vergleichen für die

Lamotrigin- Ergebnisse aus der Studie P42-05 und Smith et al. 1993 vs. der Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudien zu Perampanel ist die einzige akzeptable Methode. Weiterhin ist die Datenqualität des Endpunktes „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)“ aus der von Smith et al 1993 beschriebenen Studie ungenügend. Ein indirekter Vergleich kann mit den Daten aus Smith et al. 1993 nicht durchgeführt werden. Dementsprechend wurde der indirekte Vergleich ausschließlich anhand der Daten der Lamotrigin Studie P42-05 durchgeführt. Die Homogenität der betrachteten Lamotrigin-Ergebnisse kann aus den oben aufgeführten Gründen nicht ermittelt werden.

Ein Vergleich der Studienpopulationen zu Studienbeginn zwischen den pivotalen Zulassungsstudien für Perampanel und der Studienpopulation von P42-05 lässt auf eine große Heterogenität schließen. Signifikante Unterschiede bezüglich der Studienpopulationen zu Studienbeginn konnten für das Alter und Herkunft der Studienteilnehmer und die Anzahl und Art der AEDs zu Studienbeginn nachgewiesen werden. Um diese Unterschiede in den indirekten Vergleichen entsprechend zu berücksichtigen, wurde zusätzlich ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt, der für Heterogenität korrigiert. Für die Heterogenitätskorrektur wurden die jeweiligen Raten der Placebo-Gruppen herangezogen.

Beide indirekte adjustierte Vergleiche werden berichtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-186: Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher zwischen Perampanel und Lamotrigin für den Endpunkt „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)“

				Behandlungsunterschied			Indirekter Vergleich		
Dosierung	N ^a	n ^b	Auswertung art und - kollektiv	Maß	Schätzer ^c	p-Wert	Maß	Schätzer ^d	95%-Konfidenz- intervall
Perampanel									
Perampanel 4mg/Tag	61	19	ITT-FAS, Erhaltungs- Phase	RR	2,11	0,0104	RR	1,89	0,76; 4,70
Perampanel 8mg/Tag	137	46			2,27	0,0006		2,03	0,86; 4,83
Perampanel 12mg/Tag	60	18			2,03	0,0169		1,82	0,73; 4,55
Perampanel alle Dosierungen (4mg/Tag bis 12mg/Tag)	258	83			2,17	0,0005		1,95	0,83; 4,56
Plazebo	115	17							
Lamotrigin									
Lamotrigin 300mg/Tag	65	13	PPP	RR	1,12				
Plazebo	67	12							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Relatives Risiko gegenüber Plazebo

d: Relatives Risiko gegenüber Lamotrigin

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RR: Relatives Risiko, 95%-Konfidenzintervall: eigene Berechnung (basiert ausschließlich auf den Daten von Matsuo et al. (1993))

ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; RR: Relatives Risiko; PPP: engl. Per Protocol Population

Ergebnisse zu den Effekten:

4mg/Tag Perampanel:

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen 4mg/Tag Perampanel, gepoolt über alle Studien, und 300mg/Tag Lamotrigin, entnommen aus Matsuo et al. 1993, spricht der Schätzer hinsichtlich der Responder-Rate für Perampanel. Statistische Signifikanz konnte über das dazugehörige 95%-KI nicht nachgewiesen werden. Das RR für den indirekten Vergleich beträgt 1,89 [95%-KI: 0,76; 4,70].

8mg/Tag Perampanel:

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen 8mg/Tag Perampanel, gepoolt über alle Studien, und 300mg Lamotrigin, entnommen aus Matsuo et al. 1993, spricht der Schätzer hinsichtlich der Responder-Rate für Perampanel. Statistische Signifikanz konnte über das dazugehörige 95%-KI nicht nachgewiesen werden. Das RR für den indirekten Vergleich beträgt 2,03 [95%-KI: 0,86; 4,83].

12mg/Tag Perampanel:

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen 12mg/Tag Perampanel, gepoolt über alle Studien, und 300mg/Tag Lamotrigin, entnommen aus Matsuo et al. 1993, spricht der Schätzer hinsichtlich der Responder-Rate für Perampanel. Statistische Signifikanz konnte über das dazugehörige 95%-KI nicht nachgewiesen werden. Das RR für den indirekten Vergleich beträgt 1,82 [95%-KI: 0,73; 4,55].

Perampanel, gepoolt:

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Perampanel, gepoolt über alle Dosierungen und Studien, und 300mg/Tag Lamotrigin, entnommen aus Matsuo et al. 1993, spricht der Schätzer hinsichtlich der Responder-Rate für Perampanel. Statistische Signifikanz konnte über das dazugehörige 95%-KI nicht nachgewiesen werden. Das RR für den indirekten Vergleich beträgt 1,95 [95%-KI: 0,83; 4,56].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-187: Für Heterogenität korrigierter adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher zwischen Perampanel und Lamotrigin für den Endpunkt „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$)“

				Behandlungsunterschied			Indirekter Vergleich		
Dosierung	N ^a	n ^b	Auswertung sart und - kollektiv	Maß	Schätzer ^c	p-Wert	Maß	Schätzer ^d	95%-Konfidenz- intervall
Perampanel									
Perampanel 4mg/Tag	61	19	ITT-FAS	RR	2,11	0,0104	RR	1,56	0,63; 3,86
Perampanel 8mg/Tag	137	46			2,27	0,0006		1,68	0,71; 3,98
Perampanel 12mg/Tag	60	18			2,03	0,0169		1,50	0,60; 3,75
Perampanel alle Dosierungen (4mg/Tag bis 12mg/Tag)	258	83			2,17	0,0005		1,61	0,69; 3,76
Plazebo	115	17							
Lamotrigin									
Lamotrigin 300mg/Tag	65	13	PPP	RR	1,12				
Plazebo	67	12							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Relatives Risiko gegenüber Plazebo

d: Relatives Risiko gegenüber Lamotrigin

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

RR: Relatives Risiko, 95%-Kofidenzintervall: eigene Berechnung (basiert ausschließlich auf den Daten von Matsuo et al. (1993))

ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; RR: Relatives Risiko; PPP: engl. Per Protocol Population

Ergebnisse zu den Effekten:

4mg/Tag Perampanel:

Im heterogenitätskorrigierten adjustierten indirekten Vergleich zwischen 4mg/Tag Perampanel, gepoolt über alle Studien, und 300mg/Tag Lamotrigin, entnommen aus Matsuo et al. 1993, spricht der Schätzer hinsichtlich der Responder-Rate für Perampanel. Statistische Signifikanz konnte über das dazugehörige 95%-KI nicht nachgewiesen werden. Das RR für den indirekten Vergleich beträgt 1,55 [95%-KI: 0,63; 3,88].

8mg/Tag Perampanel:

Im heterogenitätskorrigierten adjustierten indirekten Vergleich zwischen 8mg/Tag Perampanel, gepoolt über alle Studien, und 300mg/Tag Lamotrigin, entnommen aus Matsuo et al. 1993, spricht der Schätzer hinsichtlich der Responder-Rate für Perampanel. Statistische Signifikanz konnte über das dazugehörige 95%-KI nicht nachgewiesen werden. Das RR für den indirekten Vergleich beträgt 1,68 [95%-KI: 0,71; 3,98].

12mg/Tag Perampanel:

Im heterogenitätskorrigierten adjustierten indirekten Vergleich zwischen 12mg/Tag Perampanel, gepoolt über alle Studien, und 300mg/Tag Lamotrigin, entnommen aus Matsuo et al. 1993, spricht der Schätzer hinsichtlich der Responder-Rate für Perampanel. Statistische Signifikanz konnte über das dazugehörige 95%-KI nicht nachgewiesen werden. Das RR für den indirekten Vergleich beträgt 1,50 [95%-KI: 0,60; 3,75].

Perampanel, gepoolt:

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Perampanel, gepoolt über alle Dosierungen und Studien, und 300mg/Tag Lamotrigin, entnommen aus Matsuo et al. 1993, spricht der Schätzer hinsichtlich der Responder-Rate für Perampanel. Statistische Signifikanz konnte über das dazugehörige 95%-KI nicht nachgewiesen werden. Das RR für den indirekten Vergleich beträgt 1,61 [95%-KI: 0,69; 3,76].

Konsistenzprüfung:

Da auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur die Studie P42-05/ Matsuo et al. eingeschlossen werden konnten und auch keine direkten Vergleichsstudien vorliegen, kann keine Aussage hinsichtlich der Konsistenz der Ergebnisse getroffen werden.

Generell ist die Aussagekraft von kleinen Netzwerken und Netzwerken die ausschließlich auf indirekten Vergleichen beruhen, als gering anzusehen (Schöttker et al. 2009).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.2. Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Lamotrigin 200mg/Tag	Lamotrigin 300mg/Tag	Lamotrigin 400mg/Tag	Lamotrigin 500mg/Tag ^a	Plazebo
2	Matsuo et al. 1993 P42-05	• •		• •		(•) (•)	• •
1	Smith et al. 1993	•	•		•		

^a 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

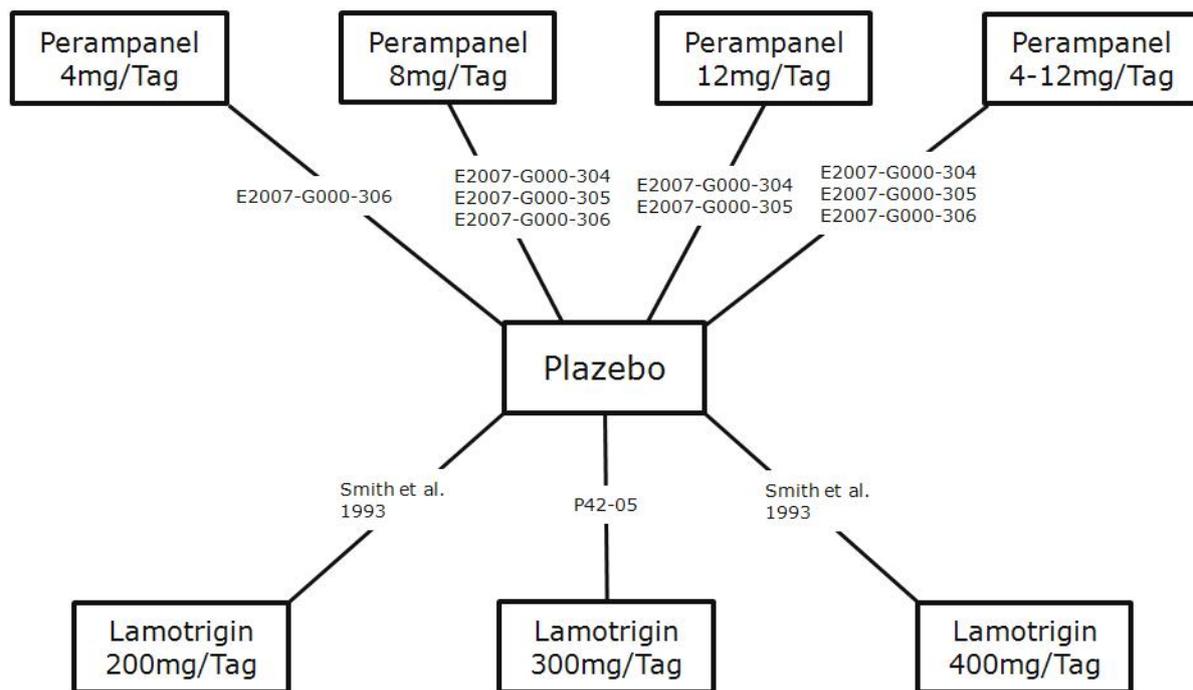


Abbildung 8: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs“

Tabelle 4-189: Operationalisierung von „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs“

Studie	Operationalisierung
Matsuo et al. 1993 P42-05	Änderung der Häufigkeit fokaler Anfälle, ermittelt aus den Anfallstagebüchern
Smith et al. 1993	Änderung der Häufigkeit fokaler Anfälle, ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Häufigkeit fokaler Anfälle“ - in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Matsuo et al. 1993 P42-05	hoch	ja	nein	nein	ja	niedrig
Smith et al. 1993	hoch	ja	nein	nein	ja	hoch

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)
RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Plazebo- und Lamotrigin-Kapseln und deren Verpackung waren von identischem Aussehen.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur ausgesagt, dass auch eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol-Analyse lag bei >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Widersprüchliche Angaben zur Dauer der Baseline-Phase bei Matsuo et al. (12 Wochen) und dem Studienprotokoll der Studie P42-05 (acht Wochen) stellen einen das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktor dar. Da in beiden Quellen jedoch für die Auswertung 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Allerdings finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: Bei Matsuo et al. 1993 werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. Im Studienprotokoll P45-05 hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch einzustufen, das des Endpunktes jedoch als niedrig.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es handelt sich um eine singlezentrische randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Cross-over-Studie. Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie einem Wirkstoffarm zugeordnet waren.

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und -zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrucher erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere fünf Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt). Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over-Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention To Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Das Verzerrungspotential ist daher sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-191: Ergebnisse für „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Matsuo et al. 1993										
Therapie	Definition Zielkriterium	Baseline-Phase vs. Auswertungs-Phasen					Baseline-Phase vs. gesamte Doppelblind-Phase			
		Behandlungsintervall	n ^a	Mediane Reduktion bei %	Mediane Reduktion in %: Wirkstoff vs. Plazebo	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo	n ^a	Mediane Reduktion in %	Mediane Reduktion in %: Wirkstoff vs. Plazebo	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Lamotrigin 300mg/Tag	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs während der Titrations- oder	Auswertungs-Phase 1	67	19,2	2,5	0,802	65	20	20-8=12	k.A.
		Auswertungs-Phase 2	65	22,9	4,7	0,696				
Lamotrigin 500mg/Tag ^d	Erhaltungs-Phase bzw. der gesamten Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase	Auswertungs-Phase 1	63	30,9	26,5	0,004	59	36	36-8=28	0,007
		Auswertungs-Phase 2	59	31,8	24,3	0,031				
Plazebo		Auswertungs-Phase 1	70	9,8	- / -	- / -	67	8	- / -	- / -
		Auswertungs-Phase 2	67	13,6	- / -	- / -				
Smith et al. 1993										
Therapie	Definition Zielkriterium	Baseline-Phase vs. Doppelblind-Phase 1 und Doppelblind-Phase 2					Wirkstoff vs. Plazebo			
		Behandlungsintervall	n ^a	Mediane Reduktion in %	Mediane Reduktion in %: Wirkstoff vs. Plazebo	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo	n ^a	Mediane Reduktion in %: Wirkstoff vs. Plazebo	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo	
Lamotrigin 200mg/Tag	Mediane und mittlere	Doppelblind-Phase 1	insgesamt Lamotrigin:	k.A.			k.A.	29,7 ^c	< 0,0000	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs während der Titrations- oder Erhaltungs-Phase bzw. der gesamten Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase		35 ^b						
Lamotrigin 400mg/Tag		Doppelblind-Phase 2	k.A.	k.A.					
		Doppelblind-Phase 1	insgesamt Lamotrigin: 35 ^b	k.A.					
		Doppelblind-Phase 2	k.A.	k.A.					
Plazebo		Doppelblind-Phase 1	38	k.A.	- / -	- / -	k.A.	- / -	- / -
		Doppelblind-Phase 2	k.A.	k.A.	- / -	- / -			

^a Anzahl der Patienten in der Auswertung

^b Es werden keine detaillierteren Angaben gemacht. Da es sich um ein Cross-Over-Design handelt ist davon auszugehen, dass sich die Gruppenzuteilung in der zweiten Doppelblind-Phase ändert.

^c Nicht klar, ob es sich um mediane oder mittlere Reduktion handelt.

^d 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltungs-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; k.A.: keine Angaben;

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Die aufgeführten Ergebnisse wurden aus Matsuo et al. 1993 und aus dem Studienprotokoll P42-05 entnommen. Die Analysen wurden nach dem Per-Protocol-Prinzip durchgeführt.

Da für diesen Endpunkt keine Standardabweichung angegeben wurde, können die dargestellten Ergebnisse nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es finden sich nur Angaben zur Anzahl der Patienten in Doppelblind-Phase 1 (also vor dem Cross-Over) und auch hier wird nicht zwischen den beiden Lamotrigin-Gruppen differenziert. Es werden nur Reduktionen im Vergleich zu Placebo berichtet, jedoch lassen die Informationen im Text keinen Rückschluss zu, welche der beiden Doppelblind-Phasen Basis der Berechnungen war bzw. ob die Ergebnisse beider Doppelblind-Phasen gepoolt wurde.

Die prozentuale Reduktion unter Lamotrigin-Medikation betrug 29,7% [95%-KI: 17,8; 39,9].

Da die Ergebnisse dieses Endpunktes nur gepoolt für beide Doppelblind-Phasen berichtet werden, sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der beiden Studienarme vor dem Cross-Over möglich. Daher können diese nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Für den Endpunkt „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs“ kann auf Grund der Mängel in den vorhandenen Daten der beiden Studien zu Lamotrigin kein indirekter Vergleich gegen Perampanel durchgeführt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.3. „Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen“- indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-192: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Lamotrigin 300mg/Tag	Lamotrigin 500mg/Tag ^a	Plazebo
1	Matsuo et al. 1993	•	•	(•)	•

^a 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quelle: (Matsuo et al. 1993)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

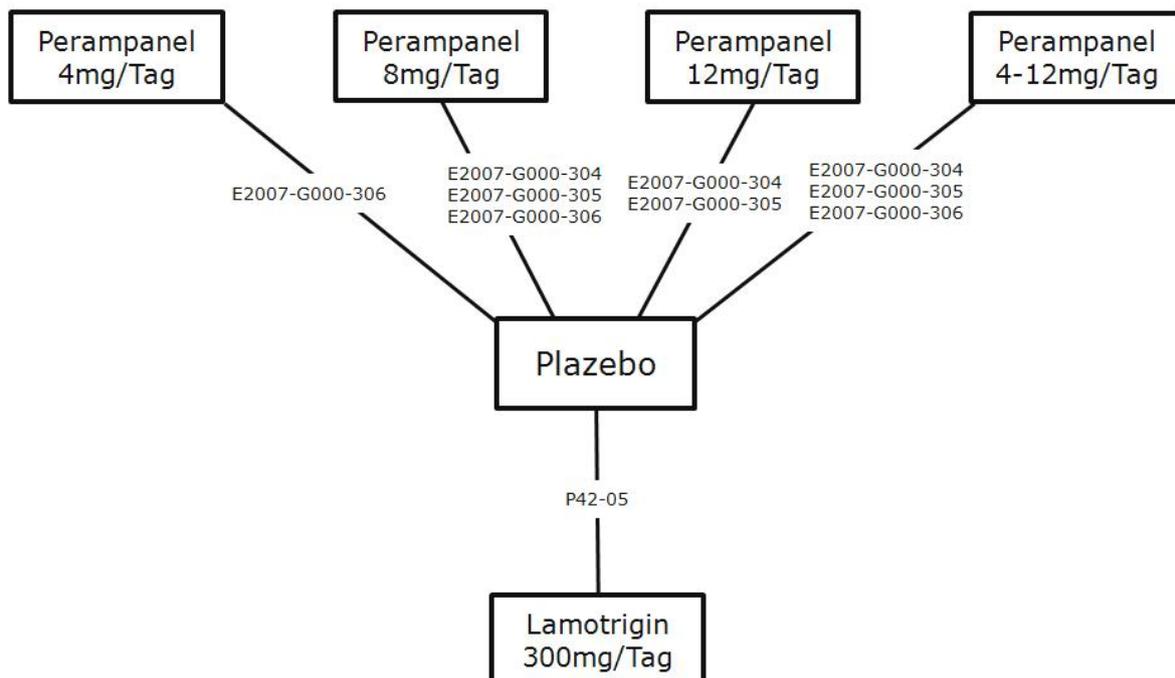


Abbildung 9: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen“

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-193: Operationalisierung von „Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen“

Studie	Operationalisierung
Matsuo et al. 1993	Anzahl fokaler Anfälle, ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quelle: (Matsuo et al. 1993)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-194: „Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen“ - in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Matsuo et al. 1993	hoch	ja	nein	nein	ja	niedrig

Quelle: (Matsuo et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Plazebo- und Lamotrigin-Kapseln und deren Verpackung waren von identischem Aussehen.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur ausgesagt, dass auch eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol-Analyse lag bei >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Widersprüchliche Angaben zur Dauer der Baseline-Phase bei Matsuo et al. (12 Wochen) und dem Studienprotokoll der Studie P42-05 (acht Wochen) stellen einen das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktor dar. Da in beiden Quellen jedoch für die Auswertung 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Allerdings finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: Bei Matsuo et al. 1993 werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. Im Studienprotokoll P45-05 hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch einzustufen, das des Endpunktes jedoch als niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-195: Ergebnisse für „Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n ^a	Anzahl der Patienten mit Anfallsfreiheit (%)
Matsuo et al. 1993			
Lamotrigin 300mg/Tag	Anfallsfreiheit in mindestens fünf aufeinanderfolgenden Wochen während der Doppelblind-Phase	65	7 (10,8)
Lamotrigin 500mg/Tag ^b		59	5 (8,5)
Plazebo		67	1 (1,5)

^a Anzahl der Patienten in der Auswertung

^b 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltungs-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quelle: (Matsuo et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial

Matsuo et al. 1993 (Matsuo et al. 1993)

Die längsten anfallsfreien Intervalle während der Doppelblind-Phase waren in der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe zwischen fünf und sieben Wochen lang, in der 500mg/Tag Lamotrigin-Gruppe zwischen fünf und 21 Wochen und neun Wochen in der Plazebo-Gruppe.

Da sich die Werte von Matsuo et al. 1993 auf die gesamte Doppelblind-Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) beziehen, die Angaben von Perampanel jedoch nur auf die Erhaltungs-Phase, kann dieser Endpunkt nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei
Perampanel (Fycompa®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Für den Endpunkt „Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen“ kann auf Grund der Unterschiede, wie die Daten in P42-05 und in den pivotalen Zulassungsstudien für Perampanel berichtet werden, kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.4. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt - indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-196: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Lamotrigin 200mg/Tag	Lamotrigin 300mg/Tag	Lamotrigin 400mg/Tag	Lamotrigin 500mg/Tag ^a	Plazebo
2	Matsuo et al. 1993	•		•		(•)	•
	P42-05	•		•		(•)	•
1	Smith et al. 1993	•	•		•		•

^a 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quelle: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

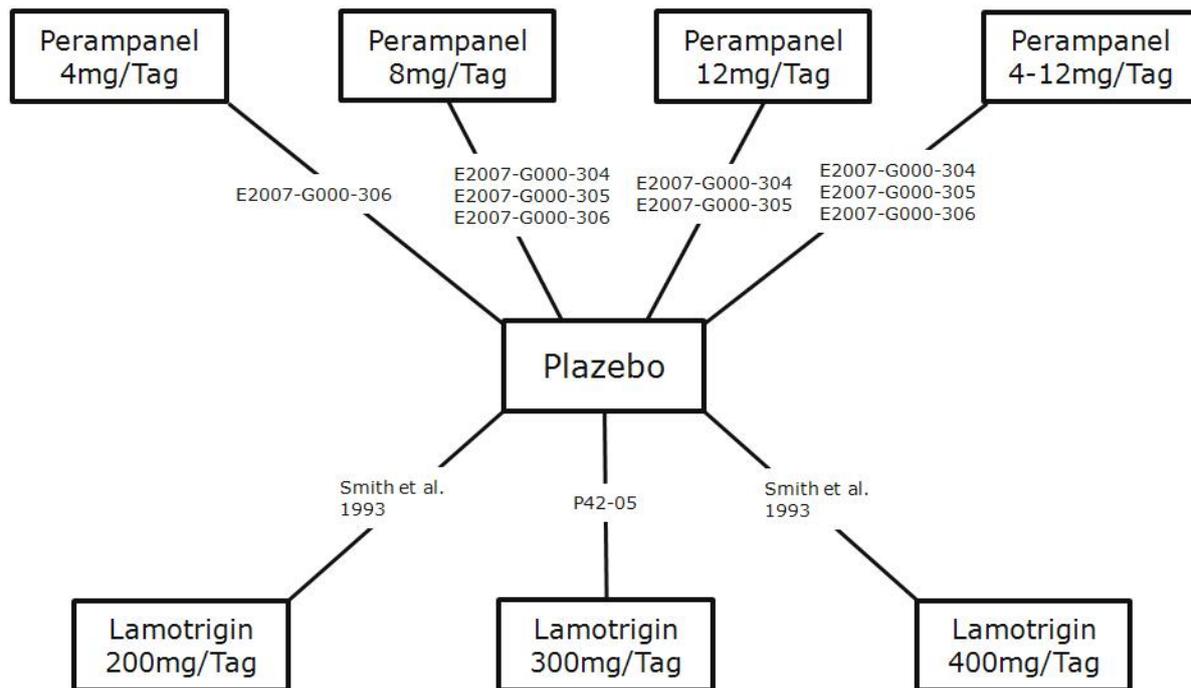


Abbildung 10: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-197: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“

Studie	Operationalisierung
Matsuo et al. 1993 P42-05	Ermittelt und aufgezeichnet im Rahmen der globalen Beurteilung des Untersuchers
Smith et al. 1993	Aufgezeichnet bei jeder Untersuchung

Quelle: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-198: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“ - in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Matsuo et al. 1993 P42-05	hoch	ja	nein	nein	ja	hoch
Smith et al. 1993	hoch	ja	nein	ja	nein	hoch

Quelle: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Plazebo- und Lamotrigin-Kapseln und deren Verpackung waren von identischem Aussehen.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur ausgesagt, dass auch eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol-Analyse lag bei >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Widersprüchliche Angaben zur Dauer der Baseline-Phase bei Matsuo et al. (12 Wochen) und dem Studienprotokoll der Studie P42-05 (acht Wochen) stellen einen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktor dar. Da in beiden Quellen jedoch für die Auswertung 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts gewertet worden. Allerdings finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: Bei Matsuo et al. 1993 werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. Im Studienprotokoll P45-05 hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Daher ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen, das des Endpunktes jedoch als niedrig.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es handelt sich um eine singlezentrische randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Cross-over-Studie. Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie einem Wirkstoffarm zugeordnet waren.

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und –zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere fünf Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt). Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over-Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention To Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Das Verzerrungspotential ist daher sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-199: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n ^a	Anzahl der Patienten mit SUEs (%)
Matsuo et al. 1993			
Lamotrigin 300mg/Tag	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	71	1 (1) ^b bzw. 9 (13) ^c
Lamotrigin 500mg/Tag ^d		72	4 (6) ^b bzw. 13 (18) ^c
Plazebo		73	0 (0) ^b bzw. 9 (12) ^c
Smith et al. 1993			
Lamotrigin 200mg/Tag	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	k.A.	3 (k.A.)
Lamotrigin 400mg/Tag			1 (k.A.)
Plazebo			4 (k.A.)

^a Anzahl der Patienten in der Auswertung

^b Diese Daten stammen aus Matsuo et al. 1993.

^c Diese Daten stammen aus dem Studienprotokoll P42-05.

^d 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; k.A.: keine Angabe

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Wie bereits beschrieben werden widersprüchliche Zahlen zu diesem Endpunkt berichtet. In der Tabelle sind die Angaben beider Quellen aufgeführt.

Es wurden Daten zu Verträglichkeitsendpunkten aus der Studie von Matsuo et al. (1993) extrahiert. Allerdings wurde für diese Endpunkte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Das liegt zum einen daran, dass die Sicherheitsendpunkte deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Zum anderen ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie im Gesamten, die Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate) zu berücksichtigen.

Die Gründe dafür sind statistisch-methodischer Art und werden im Folgenden erläutert: Generell gilt, dass sich die Wahl des Studiendesigns, die Berechnung der Studienpopulation (Einhaltung der statistischen Power von mindestens 80%) sowie die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien auf den primären Endpunkt einer Arzneimittelstudie bezieht. In Studien zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ist das die Responder-Rate.

Die meisten Arzneimittelstudien beschränken sich nicht auf eine einzige Hypothese (primärer Endpunkt der Studie), stattdessen werden an derselben Stichprobe mehrere Hypothesen

(sekundäre Endpunkte der Studie zu Wirksamkeit und Verträglichkeit) untersucht. In der Regel ist die maximale tolerable Irrtumswahrscheinlichkeit, das Signifikanzniveau (α), auf 5% festgelegt. Statistische Tests liefern zumeist als Ergebnis den p-Wert, welcher häufig zur Entscheidungsfindung mit dem Signifikanzniveau verglichen wird ($p \leq \alpha$, dann ist die Hypothese unter der Irrtumswahrscheinlichkeit α abgesichert; $p > \alpha$, die Hypothese kann nicht bestätigt werden). Die Wahrscheinlichkeit, eine Falschaussage zu machen, steigt mit der Anzahl durchgeführter Tests bzw. u.a. auch durch multiple Endpunkte. Dies bedeutet, dass in der Summe über alle Tests hinweg, die Wahrscheinlichkeit mindestens eine Falschaussage zu treffen, dramatisch ansteigt: bei z.B. Analysen von 20 Endpunkten wird alleine aufgrund des Zufalls erwartet, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt wird ($p \leq 5\%$). Dies wird häufig auch unter dem Oberbegriff "family-wise error rate" zusammengefasst. Eine Nichtbeachtung des multiplen Testproblems führt zu zahlreichen falsch-positiven Zufallsbefunden. Auch die Zulassungsbehörden weisen auf die Problematik des multiplen Testens hin (European Medicines Agency 2002).

Da diese Problematik sowohl der Matsuo et al. Publikation als auch den Perampanel Studien inhärent ist, wäre ein adjustierter indirekter Vergleich von Verträglichkeitsendpunkten - wie er für den primären Endpunkt "Responder-Rate" erfolgte - keinesfalls zielführend und die Ergebnisse wären auf wissenschaftlicher Grundlage kaum zu rechtfertigen.

Daher wird die Häufigkeit von SUEs der Studie P42-05 deskriptiv betrachtet und der Häufigkeit von SUEs für die gepoolten Dosierungen von Perampanel aus den pivotalen Zulassungsstudien gegenüber gestellt.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Insgesamt traten bei acht Patienten 11 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Hierbei kam es bei zwei Patienten zu Krankenhauseinweisungen aufgrund von Fieber. Die Anzahl der Patienten pro Gruppe wurde nicht berichtet.

Da die Ergebnisse dieses Endpunktes nur gepoolt für beide Doppelblind-Phasen berichtet werden, sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der beiden Studienarme vor dem Cross-Over möglich. Daher können diese weder für einen adjustierten indirekten Vergleich noch für einen deskriptiven Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bei Matsuo et al. (1993) wird in der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe (n=71) ein Patient mit SUE berichtet (1,4%). Im Studienreport zu P45-02 werden für die 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe (n=71) neun Patienten mit SUE berichtet (12,7%).

In den gepoolten Perampanel Dosierungen (n=259) der Lamotrigin-Subpopulation der drei pivotalen Zulassungsstudien wurden 12 Patienten mit SUE berichtet (4,6%).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.5. „Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten“-indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-200: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Lamotrigin 200mg/Tag	Lamotrigin 300mg/Tag	Lamotrigin 400mg/Tag	Lamotrigin 500mg/Tag ^a	Plazebo
2	Matsuo et al. 1993	•		•		(•)	•
	P42-05	•		•		(•)	•
1	Smith et al. 1993	•	•		•		•

^a 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

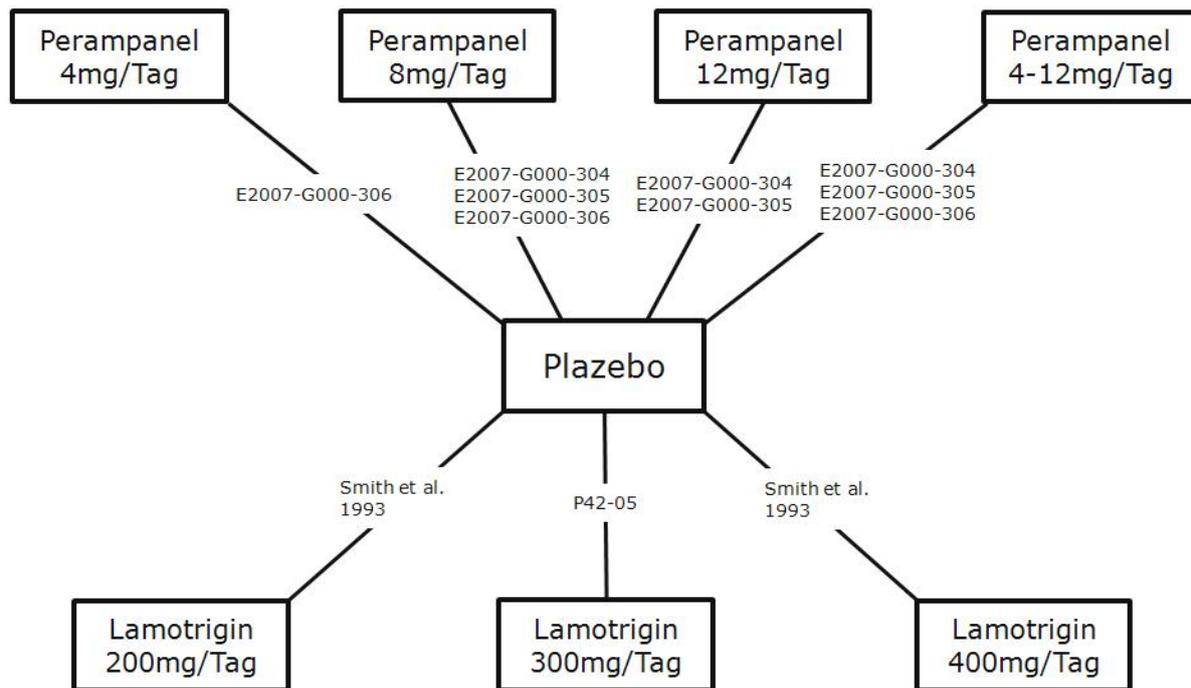


Abbildung 11: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten“

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-201: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten“

Studie	Operationalisierung
Matsuo et al. 1993 P42-05	Ermittelt und aufgezeichnet während der globalen Beurteilung des Untersuchers
Smith et al. 1993	Aufgezeichnet bei jeder Untersuchung

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-202: „Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten“ - in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Matsuo et al. 1993 P42-05	hoch	ja	nein	nein	ja	niedrig
Smith et al. 1993	hoch	ja	nein	ja	nein	hoch

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Plazebo- und Lamotrigin-Kapseln und deren Verpackung waren von identischem Aussehen.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur ausgesagt, dass auch eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol-Analyse lag bei >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Widersprüchliche Angaben zur Dauer der Baseline-Phase bei Matsuo et al. (12 Wochen) und dem Studienprotokoll der Studie P42-05 (acht Wochen) stellen einen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktor dar. Da in beiden Quellen jedoch für die Auswertung 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts gewertet worden. Allerdings finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: Bei Matsuo et al. 1993 werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. Im Studienprotokoll P45-05 hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Daher ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen, das des Endpunktes jedoch als niedrig.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es handelt sich um eine singlezentrische randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Cross-over-Studie. Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie einem Wirkstoffarm zugeordnet waren.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und –zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere fünf Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt). Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over-Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention To Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Das Verzerrungspotential ist daher sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-203: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n ^a	Anzahl der Patienten mit Unerwünschten Ereignissen, die zu einem Studienabbruch führten (%)
Matsuo et al. 1993			
Lamotrigin 300mg/Tag	Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten	71	3 (4)
Lamotrigin 500mg/Tag ^b		72	10 (14)
Plazebo		73	1 (1)
Smith et al. 1993			
Lamotrigin 200mg/Tag	Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten	k.A.	11 (-)
Lamotrigin 400mg/Tag			
Plazebo			

^a Anzahl der Patienten in der Auswertung

^b 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; k.A.: keine Angaben

Matsuo et al. 1993 (Matsuo et al. 1993)

Insgesamt brachen 9% der Lamotrigin-Patienten die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Es wurden Daten zu Verträglichkeitsendpunkten aus der Studie von Matsuo et al. (1993) extrahiert. Allerdings wurde für diese Endpunkte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Das liegt zum einen daran, dass die Sicherheitsendpunkte deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Zum anderen ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie im Gesamten, die Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate) zu berücksichtigen.

Die Gründe dafür sind statistisch-methodischer Art und werden im Folgenden erläutert: Generell gilt, dass sich die Wahl des Studiendesigns, die Berechnung der Studienpopulation (Einhaltung der statistischen Power von mindestens 80%) sowie die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien auf den primären Endpunkt einer Arzneimittelstudie bezieht. In Studien zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ist das die Responder-Rate. Die meisten Arzneimittelstudien beschränken sich nicht auf eine einzige Hypothese (primärer Endpunkt der Studie), stattdessen werden an derselben Stichprobe mehrere Hypothesen (sekundäre Endpunkte der Studie zu Wirksamkeit und Verträglichkeit) untersucht. In der Regel ist die maximale tolerable Irrtumswahrscheinlichkeit, das Signifikanzniveau (α), auf 5% festgelegt. Statistische Tests liefern zumeist als Ergebnis den p-Wert, welcher häufig zur Entscheidungsfindung mit dem Signifikanzniveau verglichen wird ($p \leq \alpha$, dann ist die Hypothese unter der Irrtumswahrscheinlichkeit α abgesichert; $p > \alpha$, die Hypothese kann nicht bestätigt werden).

Die Wahrscheinlichkeit, eine Falschaussage zu machen, steigt mit der Anzahl durchgeführter Tests bzw. u.a. auch durch multiple Endpunkte. Dies bedeutet, dass in der Summe über alle Tests hinweg die Wahrscheinlichkeit mindestens eine Falschaussage zu treffen, dramatisch ansteigt: bei z.B. Analysen von 20 Endpunkten wird alleine aufgrund des Zufalls erwartet, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt wird ($p \leq 5\%$). Dies wird häufig auch unter dem Oberbegriff "family-wise error rate" zusammengefasst. Eine Nichtbeachtung des multiplen Testproblems führt zu zahlreichen falsch-positiven Zufallsbefunden. Auch die Zulassungsbehörden weisen auf die Problematik des multiplen Testens hin (European Medicines Agency 2002).

Da diese Problematik sowohl der Matsuo et al. Publikation als auch den Perampanel Studien inhärent ist, wäre ein adjustierter indirekter Vergleich von Verträglichkeitsendpunkten - wie er für den primären Endpunkt "Responder-Rate" erfolgte - keinesfalls zielführend und die Ergebnisse wären auf wissenschaftlicher Grundlage kaum zu rechtfertigen.

Daher wird die Häufigkeit von UEs, die zu einem Studienabbruch führten, aus P42-05 deskriptiv betrachtet und der Häufigkeit von UEs, die zu einem Studienabbruch führten für die gepoolten Dosierungen von Perampanel aus der Lamotrigin-Subpopulation der pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv gegenüber gestellt.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

11 Patienten brachen die Studie aufgrund von UEs ab. Die Anzahl der Patienten pro Gruppe wurde nicht berichtet.

Da die Daten die Ergebnisse dieses Endpunktes nur gepoolt für beide Doppelblind-Phasen berichtet werden, sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der beiden Studienarme vor dem Cross-Over möglich. Daher können diese weder für einen adjustierten indirekten Vergleich noch für einen deskriptiven Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Bei Matsuo et al. (1993) werden in der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe (n=71) drei Patienten mit UEs, die zu einem Studienabbruch führten, berichtet (4,2%).

In den gepoolten Perampanel Dosierungen (n=259) der Lamotrigin-Subpopulation der drei pivotalen Zulassungsstudien wurden 24 Patienten mit UEs, die zu einem Studienabbruch führten, berichtet (9,3%).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.6. „Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag“- indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-204: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Lamotrigin 200mg/Tag	Lamotrigin 300mg/Tag	Lamotrigin 400mg/Tag	Lamotrigin 500mg/Tag ^a	Plazebo
2	Matsuo et al. 1993	•		•		(•)	•
	P42-05	•		•		(•)	•
1	Smith et al. 1993	•	•		•		•

^a 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

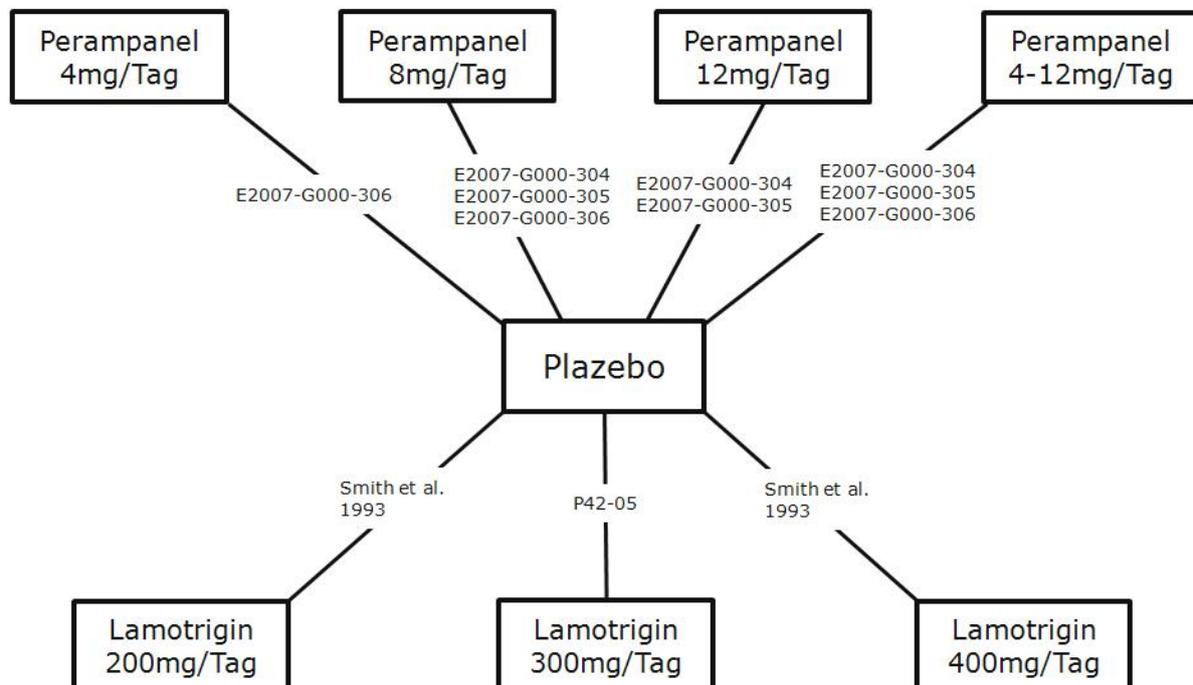


Abbildung 12: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag“

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-205: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag“

Studie	Operationalisierung
Matsuo et al. 1993 P42-05	Ermittelt und aufgezeichnet im Rahmen der globalen Beurteilung des Untersuchers
Smith et al. 1993	Aufgezeichnet bei jeder Untersuchung

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-206: „Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag“ - in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Matsuo et al. 1993 P42-05	hoch	ja	nein	nein	ja	niedrig
	niedrig	ja	nein	nein	ja	niedrig
Smith et al. 1993	hoch	ja	nein	ja	nein	hoch

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Plazebo- und Lamotrigin-Kapseln und deren Verpackung waren von identischem Aussehen.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur ausgesagt, dass auch eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol-Analyse lag bei >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Widersprüchliche Angaben zur Dauer der Baseline-Phase bei Matsuo et al. (12 Wochen) und dem Studienprotokoll der Studie P42-05 (acht Wochen) stellen einen das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktor dar. Da in beiden Quellen jedoch für die Auswertung 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Allerdings finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: Bei Matsuo et al. 1993 werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. Im Studienprotokoll P45-05 hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch einzustufen, das des Endpunktes jedoch als niedrig.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es handelt sich um eine singlezentrische randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Cross-over-Studie. Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie einem Wirkstoffarm zugeordnet waren.

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und -zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrucher erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere fünf Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt). Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over-Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention To Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Das Verzerrungspotential ist daher sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-207: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n ^a	Anzahl der Patienten mit UE: Hautausschlag (%)
Matsuo et al. 1993			
Lamotrigin 300mg/Tag	UE: Hautausschlag	71	12 (17)
Lamotrigin 500mg/Tag ^b		72	7 (10)
Plazebo		73	7 (10)
Smith et al. 1993			
Lamotrigin 200mg/Tag	UE: Hautausschlag	k.A.	- (9)
Lamotrigin 400mg/Tag			
Plazebo		k.A.	- (7)

^a Anzahl der Patienten in der Auswertung

^b 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; k.A.: keine Angaben

Matsuo et al. 1993 (Matsuo et al. 1993)

Fälle von Hautausschlag traten bei 12 (17%) Patienten der 300mg/Tag Lamotrigin Gruppe, bei sieben (10%) Patienten der 500mg/Tag Lamotrigin-Gruppe und bei sieben (10%) Patienten der Plazebo-Gruppe auf.

Es wurden Daten zu Verträglichkeitsendpunkten aus der Studie von Matsuo et al. (1993) extrahiert. Allerdings wurde für diese Endpunkte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Das liegt zum einen daran, dass die Sicherheitsendpunkte deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Zum anderen ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie im Gesamten, die Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate) zu berücksichtigen.

Die Gründe dafür sind statistisch methodischer Art und werden im Folgenden erläutert: Generell gilt, dass sich die Wahl des Studiendesigns, die Berechnung der Studienpopulation (Einhaltung der statistischen Power von mindestens 80%) sowie die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien auf den primären Endpunkt einer Arzneimittelstudie bezieht. In Studien zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ist das die Responder-Rate.

Die meisten Arzneimittelstudien beschränken sich nicht auf eine einzige Hypothese (primärer Endpunkt der Studie), stattdessen werden an derselben Stichprobe mehrere Hypothesen (sekundäre Endpunkte der Studie zu Wirksamkeit und Verträglichkeit) untersucht. In der Regel ist die maximale tolerable Irrtumswahrscheinlichkeit, das Signifikanzniveau (α), auf 5% festgelegt. Statistische Tests liefern zumeist als Ergebnis den p-Wert, welcher häufig zur Entscheidungsfindung mit dem Signifikanzniveau verglichen wird ($p \leq \alpha$, dann ist die Hypothese unter der Irrtumswahrscheinlichkeit α abgesichert; $p > \alpha$, die Hypothese kann nicht bestätigt werden).

Die Wahrscheinlichkeit, eine Falschaussage zu machen, steigt mit der Anzahl durchgeführter Tests bzw. u.a. auch durch multiple Endpunkte. Dies bedeutet, dass in der Summe über alle Tests hinweg, die Wahrscheinlichkeit mindestens eine Falschaussage zu treffen, dramatisch ansteigt: bei z.B. Analysen von 20 Endpunkten wird alleine aufgrund des Zufalls erwartet, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt wird ($p \leq 5\%$). Dies wird häufig auch unter dem Oberbegriff "family-wise error rate" zusammengefasst. Eine Nichtbeachtung des multiplen Testproblems führt zu zahlreichen falsch-positiven Zufallsbefunden. Auch die Zulassungsbehörden weisen auf die Problematik des Multiplen Testens hin (European Medicines Agency 2002).

Da diese Problematik sowohl der Matsuo et al. Publikation als auch den Perampanel Studien inhärent ist, wäre ein adjustierter indirekter Vergleich von Verträglichkeitsendpunkten - wie er für den primären Endpunkt "Responder-Rate" erfolgte - keinesfalls zielführend und die Ergebnisse wären auf wissenschaftlicher Grundlage kaum zu rechtfertigen.

Daher wird die Häufigkeit von Patienten mit UE Hautausschlag der Studie P42-05 deskriptiv betrachtet und der Häufigkeit von Patienten mit UE Hautausschlag für die gepoolten Dosierungen von Perampanel aus der Lamotrigin-Subpopulation der pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv gegenüber gestellt.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

In der Lamotrigin-Gruppe traten bei 9% der Patienten, in der Plazebo-Gruppe bei 7% der Patienten im Laufe der Studie Fälle von UE Hautausschlag auf. In der Lamotrigin-Gruppe verschlimmerte sich der Hautausschlag gravierend bei vier Patienten. Es werden keine Angaben zur Anzahl der Patienten pro Gruppe gemacht.

Da die Ergebnisse dieses Endpunktes nur gepoolt für beide Doppelblind-Phasen berichtet werden, sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der beiden Studienarme vor dem Cross-Over möglich. Daher können diese weder für einen adjustierten indirekten Vergleich noch für einen deskriptiven Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Bei Matsuo et al. (1993) werden in der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe (n=71) 12 Patient mit UE Hautausschlag berichtet (16,9%).

In den gepoolten Perampanel Dosierungen (n=259) der Lamotrigin-Subpopulation der drei pivotalen Zulassungsstudien wurden vier Patienten mit UE Hautausschlag berichtet (1,5%).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.7. „Unerwünschte Ereignisse: Schwindel“- indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-208: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Lamotrigin 200mg/Tag	Lamotrigin 300mg/Tag	Lamotrigin 400mg/Tag	Lamotrigin 500mg/Tag ^a	Plazebo
2	Matsuo et al. 1993	•		•		(•)	•
	P42-05	•		•		(•)	•
1	Smith et al. 1993	•	•		•		•

^a 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltungs-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

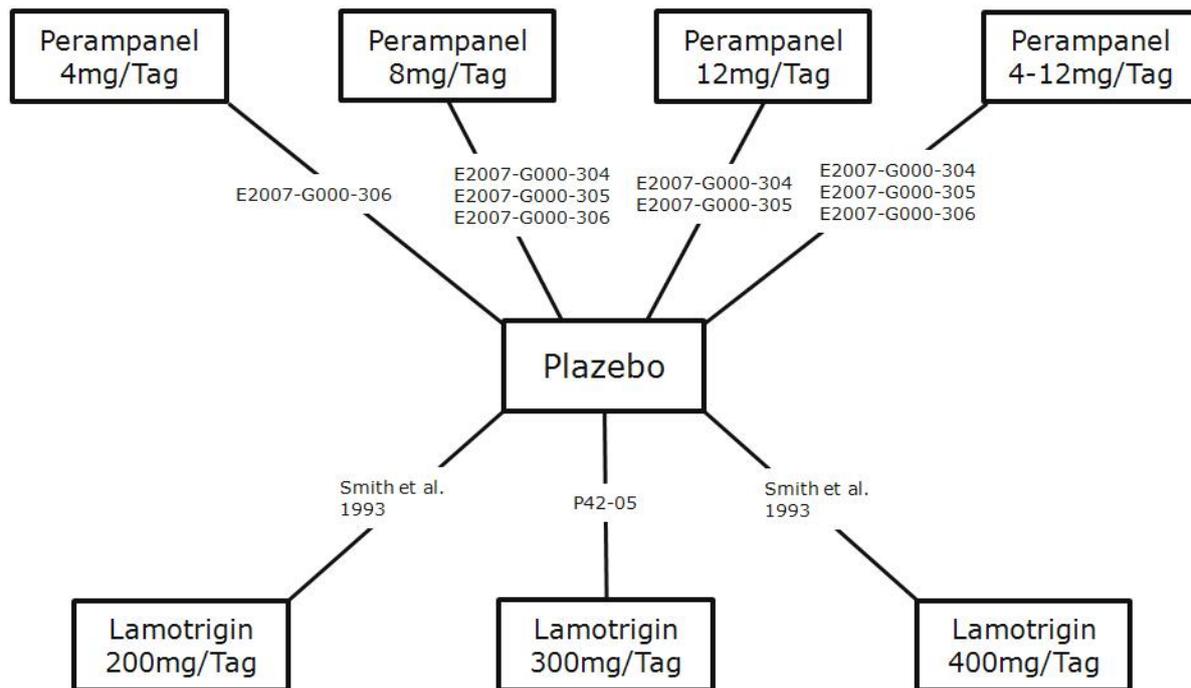


Abbildung 13: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Schwindel“

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-209: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Schwindel“

Studie	Operationalisierung
Matsuo et al. 1993	Ermittelt und aufgezeichnet im Rahmen der globalen Beurteilung des Untersuchers
P42-05	Ermittelt und aufgezeichnet im Rahmen der globalen Beurteilung des Untersuchers
Smith et al. 1993	Aufgezeichnet bei jeder Untersuchung

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-210: „Unerwünschte Ereignisse: Schwindel“ - in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Matsuo et al. 1993 P42-05	hoch	ja	nein	nein	ja	niedrig
Smith et al. 1993	hoch	ja	nein	ja	nein	hoch

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Plazebo- und Lamotrigin-Kapseln und deren Verpackung waren von identischem Aussehen.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur ausgesagt, dass auch eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol-Analyse lag bei >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Widersprüchliche Angaben zur Dauer der Baseline-Phase bei Matsuo et al. (12 Wochen) und dem Studienprotokoll der Studie P42-05 (acht Wochen) stellen einen das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktor dar. Da in beiden Quellen jedoch für die Auswertung 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Allerdings finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: Bei Matsuo et al. 1993 werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. Im Studienprotokoll P45-05 hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch einzustufen, das des Endpunktes jedoch als niedrig.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es handelt sich um eine singlezentrische randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Cross-over-Studie. Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie einem Wirkstoffarm zugeordnet waren.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und –zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere fünf Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt). Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over-Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention To Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Das Verzerrungspotential ist daher sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Schwindel für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-211: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Schwindel“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n ^a	Anzahl der Patienten mit UE: Schwindel (%)
Matsuo et al. 1993			
Lamotrigin 300mg/Tag	UE: Schwindel	71	22 (31)
Lamotrigin 500mg/Tag ^b		72	39 (54)
Plazebo		73	20 (27)
Smith et al. 1993			
Lamotrigin	UE: Schwindel	k.A.	- (29)
Plazebo		k.A.	- (19)

^a Anzahl der Patienten in der Auswertung

^b 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltungs-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; k.A.: keine Angaben

Matsuo et al. 1993 (Matsuo et al. 1993)

Fälle von Schwindel traten bei 22 (31%) Patienten der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe, bei 39 (54%) Patienten der 500mg/Tag Lamotrigin-Gruppe und bei 20 (27%) Patienten der Plazebo-Gruppe auf.

Es wurden Daten zu Verträglichkeitsendpunkten aus der Studie von Matsuo et al. (1993) extrahiert. Allerdings wurde für diese Endpunkte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Das liegt zum einen daran, dass die Sicherheitsendpunkte deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Zum anderen ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie im Gesamten, die Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate) zu berücksichtigen.

Die Gründe dafür sind statistisch-methodischer Art und werden im Folgenden erläutert: Generell gilt, dass sich die Wahl des Studiendesigns, die Berechnung der Studienpopulation (Einhaltung der statistischen Power von mindestens 80%) sowie die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien auf den primären Endpunkt einer Arzneimittelstudie bezieht. In Studien zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ist das die Responder-Rate.

Die meisten Arzneimittelstudien beschränken sich nicht auf eine einzige Hypothese (primärer Endpunkt der Studie), stattdessen werden an derselben Stichprobe mehrere Hypothesen (sekundäre Endpunkte der Studie zu Wirksamkeit und Verträglichkeit) untersucht. In der Regel ist die maximale tolerable Irrtumswahrscheinlichkeit, das Signifikanzniveau (α), auf 5% festgelegt. Statistische Tests liefern zumeist als Ergebnis den p-Wert, welcher häufig zur Entscheidungsfindung mit dem Signifikanzniveau verglichen wird ($p \leq \alpha$, dann ist die Hypothese unter der Irrtumswahrscheinlichkeit α abgesichert; $p > \alpha$, die Hypothese kann nicht bestätigt werden).

Die Wahrscheinlichkeit, eine Falschaussage zu machen, steigt mit der Anzahl durchgeführter Tests bzw. u.a. auch durch multiple Endpunkte. Dies bedeutet, dass in der Summe über alle Tests hinweg, die Wahrscheinlichkeit mindestens eine Falschaussage zu treffen, dramatisch ansteigt: bei z.B. Analysen von 20 Endpunkten wird alleine aufgrund des Zufalls erwartet, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt wird ($p \leq 5\%$). Dies wird häufig auch unter dem Oberbegriff "family-wise error rate" zusammengefasst. Eine Nichtbeachtung des multiplen Testproblems führt zu zahlreichen falsch-positiven Zufallsbefunden. Auch die Zulassungsbehörden weisen auf die Problematik des multiplen Testens hin (European Medicines Agency 2002).

Da diese Problematik sowohl der Matsuo et al. Publikation als auch den Perampanel Studien inhärent ist, wäre ein adjustierter indirekter Vergleich von Verträglichkeitsendpunkten - wie er für den primären Endpunkt "Responder-Rate" erfolgte - keinesfalls zielführend und die Ergebnisse wären auf wissenschaftlicher Grundlage kaum zu rechtfertigen.

Daher wird die Häufigkeit von Patienten mit UE Schwindel der Studie P42-05 deskriptiv betrachtet und der Häufigkeit von Patienten mit UE Schwindel für die gepoolten Dosierungen von Perampanel aus der Lamotrigin-Subpopulation der pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv gegenüber gestellt.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Fälle von Schwindel traten bei 29% der Patienten, die mit Lamotrigin behandelt wurden und bei 19% der Patienten, die Placebo erhielten, auf. Es werden keine Angaben zur Anzahl der Patienten pro Gruppe gemacht.

Da die Ergebnisse dieses Endpunktes nur gepoolt für beide Doppelblind-Phasen berichtet werden, sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der beiden Studienarme vor dem Cross-Over möglich. Daher können diese weder für einen adjustierten indirekten Vergleich noch für einen deskriptiven Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Bei Matsuo et al. (1993) werden in der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe (n=71) 22 Patienten mit UEs Schwindel berichtet (31,0%).

In den gepoolten Perampanel Dosierungen (n=259) der Lamotrigin-Subpopulation der drei pivotalen Zulassungsstudien wurden 76 Patienten mit UE Schwindel berichtet (29,3%).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.8. „Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz“- indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-212: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Lamotrigin 200mg/Tag	Lamotrigin 300mg/Tag	Lamotrigin 400mg/Tag	Lamotrigin 500mg/Tag ^a	Plazebo
2	Matsuo et al. 1993	•		•		(•)	•
	P42-05	•		•		(•)	•
1	Smith et al. 1993	•	•		•		•

^a 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

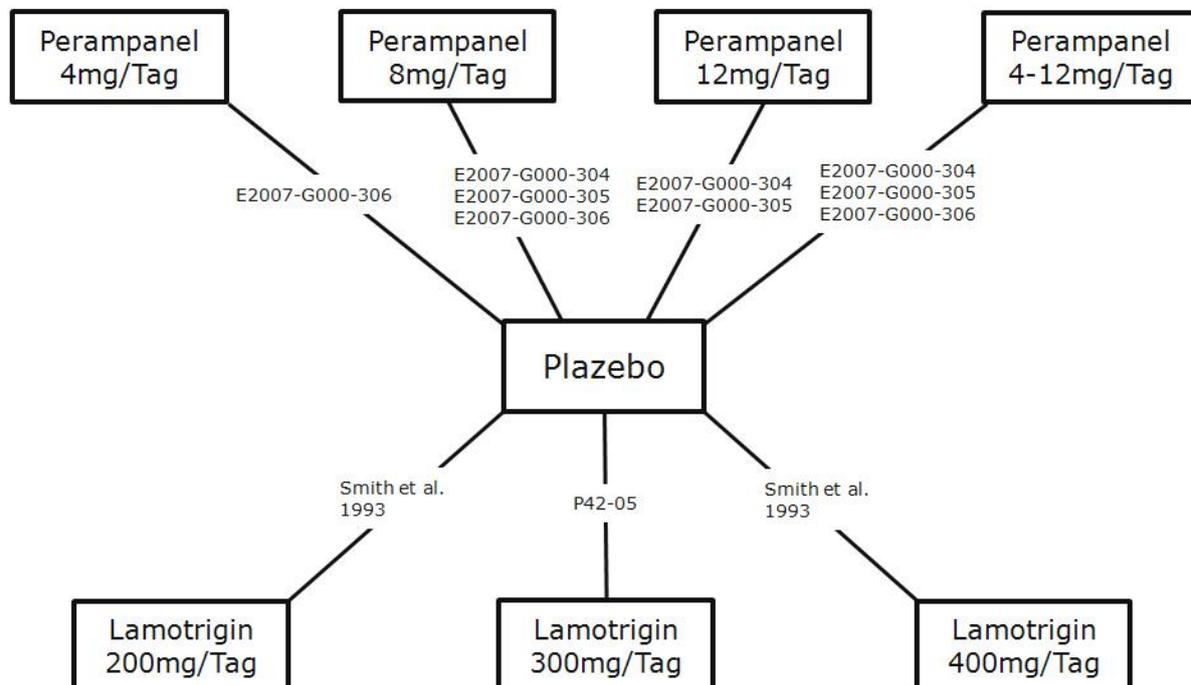


Abbildung 14: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz“

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-213: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz“

Studie	Operationalisierung
Matsuo et al. 1993 P42-05	Ermittelt und aufgezeichnet im Rahmen der globalen Beurteilung des Untersuchers
Smith et al. 1993	Aufgezeichnet bei jeder Untersuchung

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-214: „Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz“ - in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Matsuo et al. 1993 P42-05	hoch	ja	nein	nein	ja	niedrig
	niedrig	ja	nein	nein	ja	niedrig
Smith et al. 1993	hoch	ja	nein	ja	nein	hoch

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Plazebo- und Lamotrigin-Kapseln und deren Verpackung waren von identischem Aussehen.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur ausgesagt, dass auch eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol-Analyse lag bei >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Widersprüchliche Angaben zur Dauer der Baseline-Phase bei Matsuo et al. (12 Wochen) und dem Studienprotokoll der Studie P42-05 (acht Wochen) stellen einen das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktor dar. Da in beiden Quellen jedoch für die Auswertung 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Allerdings finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: Bei Matsuo et al. 1993 werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. Im Studienprotokoll P45-05 hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch einzustufen, das des Endpunktes jedoch als niedrig.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es handelt sich um eine singlezentrische randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Cross-over-Studie. Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie einem Wirkstoffarm zugeordnet waren.

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und -zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrüche erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere fünf Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt). Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over-Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention To Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Das Verzerrungspotential ist daher sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-215: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n ^a	Anzahl der Patienten mit UE: Somnolenz (%)
Matsuo et al. 1993			
Lamotrigin 300mg/Tag	UE: Somnolenz	71	15 (21)
Lamotrigin 500mg/Tag ^b		72	7 (10)
Plazebo		73	5 (7)
Smith et al. 1993			
Lamotrigin 200mg/Tag	UE: Somnolenz	k.A.	- (16)
Lamotrigin 400mg/Tag			
Plazebo		k.A.	- (10)

^a Anzahl der Patienten in der Auswertung

^b 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; k.A.: keine Angaben

Matsuo et al. 1993 (Matsuo et al. 1993)

Fälle von Somnolenz traten bei 15 (21%) Patienten der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe, bei sieben (10%) Patienten der 500mg/Tag Lamotrigin-Gruppe und bei fünf (7%) Patienten der Plazebo-Gruppe auf.

Es wurden Daten zu Verträglichkeitsendpunkten aus der Studie von Matsuo et al. (1993) extrahiert. Allerdings wurde für diese Endpunkte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Das liegt zum einen daran, dass die Sicherheitsendpunkte deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Zum anderen ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie im Gesamten, die Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate) zu berücksichtigen.

Die Gründe dafür sind statistisch-methodischer Art und werden im Folgenden erläutert: Generell gilt, dass sich die Wahl des Studiendesigns, die Berechnung der Studienpopulation (Einhaltung der statistischen Power von mindestens 80%) sowie die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien auf den primären Endpunkt einer Arzneimittelstudie bezieht. In Studien zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ist das die Responder-Rate.

Die meisten Arzneimittelstudien beschränken sich nicht auf eine einzige Hypothese (primärer Endpunkt der Studie), stattdessen werden an derselben Stichprobe mehrere Hypothesen (sekundäre Endpunkte der Studie zu Wirksamkeit und Verträglichkeit) untersucht. In der Regel ist die maximale tolerable Irrtumswahrscheinlichkeit, das Signifikanzniveau (α), auf 5% festgelegt. Statistische Tests liefern zumeist als Ergebnis den p-Wert, welcher häufig zur Entscheidungsfindung mit dem Signifikanzniveau verglichen wird ($p \leq \alpha$, dann ist die Hypothese unter der Irrtumswahrscheinlichkeit α abgesichert; $p > \alpha$, die Hypothese kann nicht bestätigt werden).

Die Wahrscheinlichkeit, eine Falschaussage zu machen, steigt mit der Anzahl durchgeführter Tests bzw. u.a. auch durch multiple Endpunkte. Dies bedeutet, dass in der Summe über alle Tests hinweg, die Wahrscheinlichkeit mindestens eine Falschaussage zu treffen, dramatisch ansteigt: bei z.B. Analysen von 20 Endpunkten wird alleine aufgrund des Zufalls erwartet, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt wird ($p \leq 5\%$). Dies wird häufig auch unter dem Oberbegriff "family-wise error rate" zusammengefasst. Eine Nichtbeachtung des multiplen Testproblems führt zu zahlreichen falsch-positiven Zufallsbefunden. Auch die Zulassungsbehörden weisen auf die Problematik des multiplen Testens hin (European Medicines Agency 2002).

Da diese Problematik sowohl der Matsuo et al. Publikation als auch den Perampanel Studien inhärent ist, wäre ein adjustierter indirekter Vergleich von Verträglichkeitsendpunkten - wie er für den primären Endpunkt "Responder-Rate" erfolgte - keinesfalls zielführend und die Ergebnisse wären auf wissenschaftlicher Grundlage kaum zu rechtfertigen."

Daher wird die Häufigkeit von Patienten mit UE Somnolenz der Studie P42-05 deskriptiv betrachtet und der Häufigkeit von Patienten mit UE Somnolenz für die gepoolten Dosierungen von Perampanel aus der Lamotrigin-Subpopulation der pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv gegenüber gestellt.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Fälle von Somnolenz traten bei 16% der Patienten auf, die mit Lamotrigin behandelt wurden und bei 10% der Patienten, die Placebo erhielten. Es werden keine Angaben zur Anzahl der Patienten pro Gruppe gemacht.

Da die Ergebnisse dieses Endpunktes nur gepoolt für beide Doppelblind-Phasen berichtet werden, sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der beiden Studienarme vor dem Cross-Over möglich. Daher können diese weder für einen adjustierten indirekten Vergleich noch für einen deskriptiven Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Bei Matsuo et al. (1993) werden in der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe (n=71) 15 Patient mit UE Somnolenz berichtet (21,1%).

In den gepoolten Perampanel Dosierungen (n=259) der Lamotrigin-Subpopulation der drei pivotalen Zulassungsstudien wurden 39 Patienten mit UE Somnolenz berichtet (15,1%).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.9. „Unerwünschte Ereignisse: Ataxie“- indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-216: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Lamotrigin 200mg/Tag	Lamotrigin 300mg/Tag	Lamotrigin 400mg/Tag	Lamotrigin 500mg/Tag ^a	Plazebo
2	Matsuo et al. 1993	•		•		(•)	•
	P42-05	•		•		(•)	•
1	Smith et al. 1993	•	•		•		•

^a 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

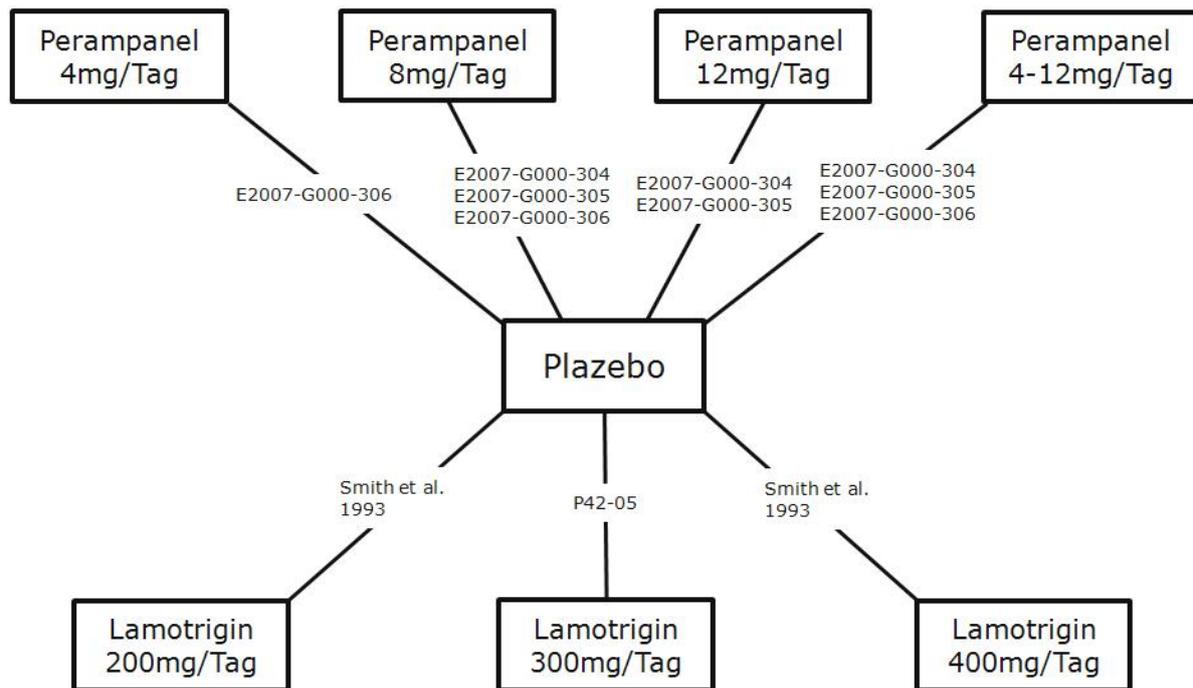


Abbildung 15: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Ataxie“

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-217: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Ataxie“

Studie	Operationalisierung
Matsuo et al. 1993 P42-05	Ermittelt und aufgezeichnet im Rahmen der globalen Beurteilung des Untersuchers
Smith et al. 1993	Aufgezeichnet bei jeder Untersuchung

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-218: „Unerwünschte Ereignisse: Ataxie“ - in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Matsuo et al. 1993 P42-05	hoch	ja	nein	nein	ja	niedrig
Smith et al. 1993	hoch	ja	nein	ja	nein	hoch

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Plazebo- und Lamotrigin-Kapseln und deren Verpackung waren von identischem Aussehen.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur ausgesagt, dass auch eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol-Analyse lag bei >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Widersprüchliche Angaben zur Dauer der Baseline-Phase bei Matsuo et al. (12 Wochen) und dem Studienprotokoll der Studie P42-05 (acht Wochen) stellen einen das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktor dar. Da in beiden Quellen jedoch für die Auswertung 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Allerdings finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: Bei Matsuo et al. 1993 werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. Im Studienprotokoll P45-05 hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch einzustufen, das des Endpunktes jedoch als niedrig.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es handelt sich um eine singlezentrische randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Cross-over-Studie. Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie einem Wirkstoffarm zugeordnet waren.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und –zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere fünf Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt). Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over-Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention To Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Das Verzerrungspotential ist daher sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Ataxie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-219: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Ataxie“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n ^a	Anzahl der Patienten mit UE: Ataxie (%)
Matsuo et al. 1993			
Lamotrigin 300mg/Tag	UE: Ataxie	71	7 (10)
Lamotrigin 500mg/Tag ^b		72	20 (28)
Plazebo		73	7 (10)
Smith et al. 1993			
Lamotrigin 200mg/Tag	UE: Ataxie	k.A.	- (36)
Lamotrigin 400mg/Tag			
Plazebo		k.A.	- (9)

^a Anzahl der Patienten in der Auswertung

^b 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltungs-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; k.A.: keine Angaben

Matsuo et al. 1993 (Matsuo et al. 1993)

Fälle von Ataxie traten bei sieben (10%) Patienten der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe, bei 20 (28%) Patienten der 500mg/Tag Lamotrigin-Gruppe und bei sieben (10%) Patienten der Plazebo-Gruppe auf.

Es wurden Daten zu Verträglichkeitsendpunkten aus der Studie von Matsuo et al. (1993) extrahiert. Allerdings wurde für diese Endpunkte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Das liegt zum einen daran, dass die Sicherheitsendpunkte deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Zum anderen ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie im Gesamten, die Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate) zu berücksichtigen.

Die Gründe dafür sind statistisch-methodischer Art und werden im Folgenden erläutert: Generell gilt, dass sich die Wahl des Studiendesigns, die Berechnung der Studienpopulation (Einhaltung der statistischen Power von mindestens 80%) sowie die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien auf den primären Endpunkt einer Arzneimittelstudie bezieht. In Studien zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ist das die Responder-Rate.

Die meisten Arzneimittelstudien beschränken sich nicht auf eine einzige Hypothese (primärer Endpunkt der Studie), stattdessen werden an derselben Stichprobe mehrere Hypothesen (sekundäre Endpunkte der Studie zu Wirksamkeit und Verträglichkeit) untersucht. In der Regel ist die maximale tolerable Irrtumswahrscheinlichkeit, das Signifikanzniveau (α), auf 5% festgelegt. Statistische Tests liefern zumeist als Ergebnis den p-Wert, welcher häufig zur Entscheidungsfindung mit dem Signifikanzniveau verglichen wird ($p \leq \alpha$, dann ist die Hypothese unter der Irrtumswahrscheinlichkeit α abgesichert; $p > \alpha$, die Hypothese kann nicht bestätigt werden).

Die Wahrscheinlichkeit, eine Falschaussage zu machen, steigt mit der Anzahl durchgeführter Tests bzw. u.a. auch durch multiple Endpunkte. Dies bedeutet, dass in der Summe über alle Tests hinweg, die Wahrscheinlichkeit mindestens eine Falschaussage zu treffen, dramatisch ansteigt: bei z.B. Analysen von 20 Endpunkten wird alleine aufgrund des Zufalls erwartet, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt wird ($p \leq 5\%$). Dies wird häufig auch unter dem Oberbegriff "family-wise error rate" zusammengefasst. Eine Nichtbeachtung des multiplen Testproblems führt zu zahlreichen falsch-positiven Zufallsbefunden. Auch die Zulassungsbehörden weisen auf die Problematik des multiplen Testens hin (European Medicines Agency 2002).

Da diese Problematik sowohl der Matsuo et al. Publikation als auch den Perampanel Studien inhärent ist, wäre ein adjustierter indirekter Vergleich von Verträglichkeitsendpunkten - wie er für den primären Endpunkt "Responder-Rate" erfolgte - keinesfalls zielführend und die Ergebnisse wären auf wissenschaftlicher Grundlage kaum zu rechtfertigen."

Daher wird die Häufigkeit von Patienten mit UE Ataxie der Studie P42-05 deskriptiv betrachtet und der Häufigkeit von Patienten mit UE Ataxie für die gepoolten Dosierungen von

Perampanel aus der Lamotrigin-Subpopulation der pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv gegenüber gestellt.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Fälle von Ataxie traten bei 36% der Patienten in der Lamotrigin-Gruppe und bei 9% der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Es werden keine Angaben zur Anzahl der Patienten pro Gruppe gemacht.

Da die Ergebnisse dieses Endpunktes nur gepoolt für beide Doppelblind-Phasen berichtet werden, sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der beiden Studienarme vor dem Cross-Over möglich. Daher können diese nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Bei Matsuo et al. (1993) werden in der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe (n=71) 7 Patient mit UE Ataxie berichtet (9,9%).

In den gepoolten Perampanel Dosierungen (n=259) der Lamotrigin-Subpopulation der drei pivotalen Zulassungsstudien wurden 12 Patienten mit UE Ataxie berichtet (4,6%).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.10. „Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit“- indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-220: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Lamotrigin 200mg/Tag	Lamotrigin 300mg/Tag	Lamotrigin 400mg/Tag	Lamotrigin 500mg/Tag ^a	Plazebo
2	Matsuo et al. 1993	•		•		(•)	•
	P42-05	•		•		(•)	•
1	Smith et al. 1993	•	•		•		•

^a 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

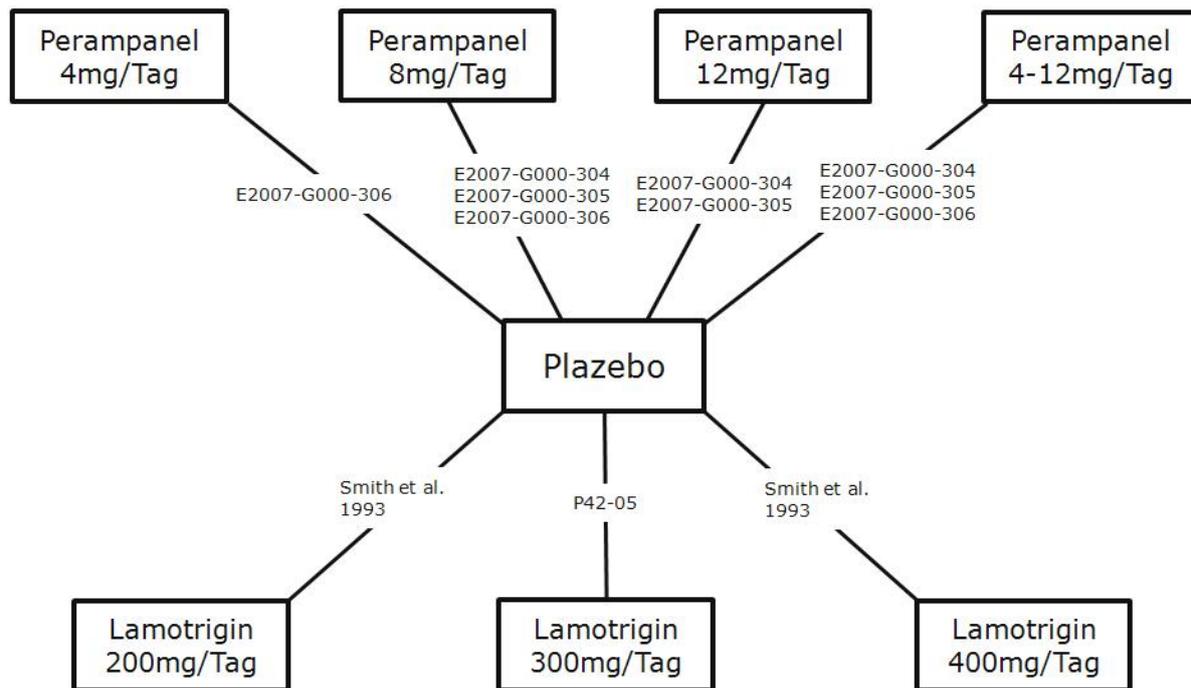


Abbildung 16: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit“

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-221: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit“

Studie	Operationalisierung
Matsuo et al. 1993 P42-05	Ermittelt und aufgezeichnet im Rahmen der globalen Beurteilung des Untersuchers
Smith et al. 1993	Aufgezeichnet bei jeder Untersuchung

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-222: „Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit“ - in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Matsuo et al. 1993 P42-05	hoch	ja	nein	nein	ja	niedrig
Smith et al. 1993	hoch	ja	nein	ja	nein	hoch

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Plazebo- und Lamotrigin-Kapseln und deren Verpackung waren von identischem Aussehen.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur ausgesagt, dass auch eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol-Analyse lag bei >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Widersprüchliche Angaben zur Dauer der Baseline-Phase bei Matsuo et al. (12 Wochen) und dem Studienprotokoll der Studie P42-05 (acht Wochen) stellen einen das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktor dar. Da in beiden Quellen jedoch für die Auswertung 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Allerdings finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: Bei Matsuo et al. 1993 werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. Im Studienprotokoll P45-05 hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch einzustufen, das des Endpunktes jedoch als niedrig.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es handelt sich um eine singlezentrische randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Cross-over-Studie. Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie einem Wirkstoffarm zugeordnet waren.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und –zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere fünf Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt). Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over-Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention To Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Das Verzerrungspotential ist daher sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-223: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n ^a	Anzahl der Patienten mit UE: Übelkeit (%)
Matsuo et al. 1993			
Lamotrigin 300mg/Tag	UE: Übelkeit	71	13 (18)
Lamotrigin 500mg/Tag ^b		72	18 (25)
Plazebo		73	8 (11)
Smith et al. 1993			
Lamotrigin 200mg/Tag	UE: Übelkeit	k.A.	- (29)
Lamotrigin 400mg/Tag			
Plazebo		k.A.	- (11)

^a Anzahl der Patienten in der Auswertung

^b 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Matsuo et al. 1993 (Matsuo et al. 1993)

Fälle von Übelkeit traten bei 13 (18%) Patienten der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe, bei 18 (25%) Patienten der 500mg/Tag Lamotrigin-Gruppe und bei acht (11%) Patienten der Plazebo-Gruppe auf.

Es wurden Daten zu Verträglichkeitsendpunkten aus der Studie von Matsuo et al. (1993) extrahiert. Allerdings wurde für diese Endpunkte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Das liegt zum einen daran, dass die Sicherheitsendpunkte deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Zum anderen ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie im Gesamten, die Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate) zu berücksichtigen.

Die Gründe dafür sind statistisch-methodischer Art und werden im Folgenden erläutert: Generell gilt, dass sich die Wahl des Studiendesigns, die Berechnung der Studienpopulation (Einhaltung der statistischen Power von mindestens 80%) sowie die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien auf den primären Endpunkt einer Arzneimittelstudie bezieht. In Studien zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ist das die Responder-Rate.

Die meisten Arzneimittelstudien beschränken sich nicht auf eine einzige Hypothese (primärer Endpunkt der Studie), stattdessen werden an derselben Stichprobe mehrere Hypothesen (sekundäre Endpunkte der Studie zu Wirksamkeit und Verträglichkeit) untersucht. In der Regel ist die maximale tolerable Irrtumswahrscheinlichkeit, das Signifikanzniveau (α), auf 5% festgelegt. Statistische Tests liefern zumeist als Ergebnis den p-Wert, welcher häufig zur Entscheidungsfindung mit dem Signifikanzniveau verglichen wird ($p \leq \alpha$, dann ist die Hypothese unter der Irrtumswahrscheinlichkeit α abgesichert; $p > \alpha$, die Hypothese kann nicht bestätigt werden).

Die Wahrscheinlichkeit, eine Falschaussage zu machen, steigt mit der Anzahl durchgeführter Tests bzw. u.a. auch durch multiple Endpunkte. Dies bedeutet, dass in der Summe über alle Tests hinweg, die Wahrscheinlichkeit mindestens eine Falschaussage zu treffen, dramatisch ansteigt: bei z.B. Analysen von 20 Endpunkten wird alleine aufgrund des Zufalls erwartet, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt wird ($p \leq 5\%$). Dies wird häufig auch unter dem Oberbegriff "family-wise error rate" zusammengefasst. Eine Nichtbeachtung des multiplen Testproblems führt zu zahlreichen falsch-positiven Zufallsbefunden. Auch die Zulassungsbehörden weisen auf die Problematik des multiplen Testens hin (European Medicines Agency 2002).

Da diese Problematik sowohl der Matsuo et al. Publikation als auch den Perampanel Studien inhärent ist, wäre ein adjustierter indirekter Vergleich von Verträglichkeitsendpunkten - wie er für den primären Endpunkt "Responder-Rate" erfolgte - keinesfalls zielführend und die Ergebnisse wären auf wissenschaftlicher Grundlage kaum zu rechtfertigen."

Daher wird die Häufigkeit von Patienten mit UE Übelkeit der Studie P42-05 deskriptiv betrachtet und der Häufigkeit von Patienten mit UE Übelkeit für die gepoolten Dosierungen von Perampanel aus der Lamotrigin-Subpopulation der pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv gegenüber gestellt.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Fälle von Übelkeit traten bei 29% der Patienten in der Lamotrigin-Gruppe und bei 11% der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Es werden keine Angaben zur Anzahl der Patienten pro Gruppe gemacht.

Da die Ergebnisse dieses Endpunktes nur gepoolt für beide Doppelblind-Phasen berichtet werden, sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der beiden Studienarme vor dem Cross-Over möglich. Daher können diese weder für einen adjustierten indirekten Vergleich noch für einen deskriptiven Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Bei Matsuo et al. (1993) werden in der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe (n=71) 13 Patient mit UE Übelkeit berichtet (18,3%).

In den gepoolten Perampanel Dosierungen (n=259) der Lamotrigin-Subpopulation der drei pivotalen Zulassungsstudien wurden 15 Patienten mit UE Übelkeit berichtet (5,8%).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.11. „UE: Erbrechen“- indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-224: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Lamotrigin 200mg/Tag	Lamotrigin 300mg/Tag	Lamotrigin 400mg/Tag	Lamotrigin 500mg/Tag ^a	Plazebo
2	Matsuo et al. 1993	•		•		(•)	•
	P42-05	•		•		(•)	•
1	Smith et al. 1993	•	•		•		•

^a 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

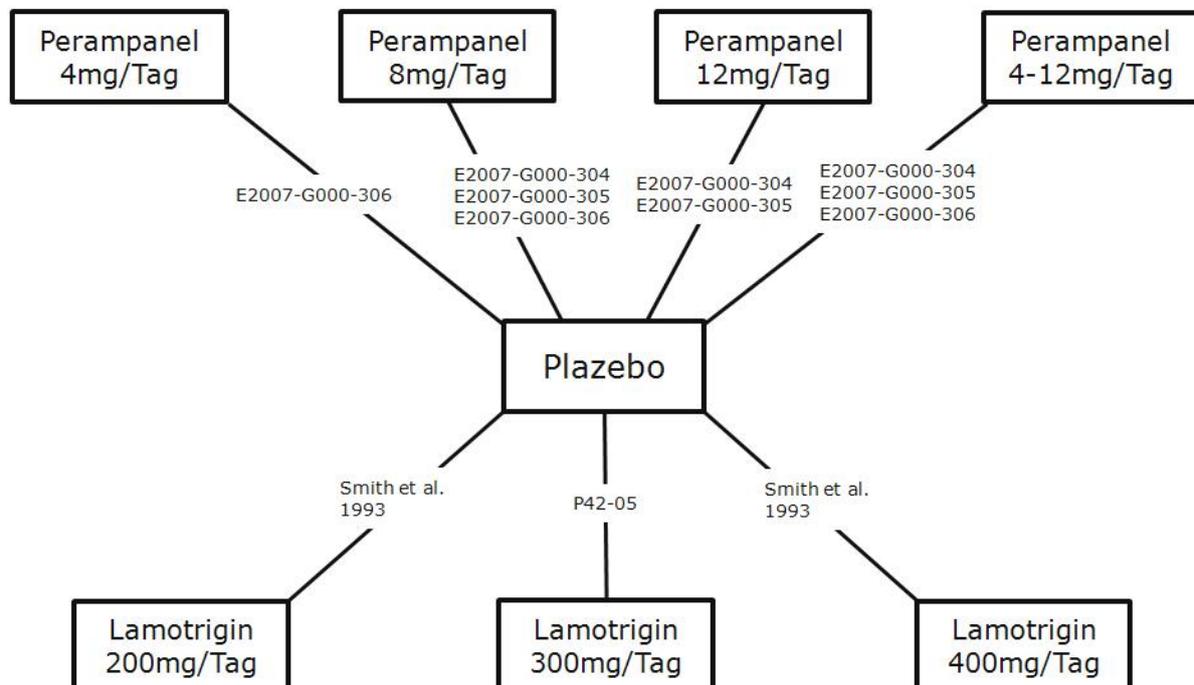


Abbildung 17: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen“

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-225: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen“

Studie	Operationalisierung
Matsuo et al. 1993 P42-05	Ermittelt und aufgezeichnet im Rahmen der globalen Beurteilung des Untersuchers
Smith et al. 1993	Aufgezeichnet bei jeder Untersuchung

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-226: „Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen“ - in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Matsuo et al. 1993 P42-05	hoch	ja	nein	nein	ja	niedrig
Smith et al. 1993	hoch	ja	nein	ja	nein	hoch

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Plazebo- und Lamotrigin-Kapseln und deren Verpackung waren von identischem Aussehen.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur ausgesagt, dass auch eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol-Analyse lag bei >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Widersprüchliche Angaben zur Dauer der Baseline-Phase bei Matsuo et al. (12 Wochen) und dem Studienprotokoll der Studie P42-05 (acht Wochen) stellen einen das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktor dar. Da in beiden Quellen jedoch für die Auswertung 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Allerdings finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: Bei Matsuo et al. 1993 werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. Im Studienprotokoll P45-05 hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch einzustufen, das des Endpunktes jedoch als niedrig.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es handelt sich um eine singlezentrische randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Cross-over-Studie. Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie einem Wirkstoffarm zugeordnet waren.

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und -zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrüche erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere fünf Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt). Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over-Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention To Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Das Verzerrungspotential ist daher sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-227: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n ^a	Anzahl der Patienten mit UE Erbrechen (%)
Matsuo et al. 1993			
Lamotrigin 300mg/Tag	UE: Erbrechen	71	8 (11)
Lamotrigin 500mg/Tag ^b		72	13 (18)
Plazebo		73	3 (4)
Smith et al. 1993			
Lamotrigin 200mg/Tag	UE: Erbrechen	k.A.	- (17)
Lamotrigin 400mg/Tag			
Plazebo		k.A.	- (3)

^a Anzahl der Patienten in der Auswertung

^b 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; k.A.: keine Angaben

Matsuo et al. 1993 (Matsuo et al. 1993)

Fälle von Erbrechen trat bei acht (11%) Patienten der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe, bei 13 (18%) Patienten der 500mg/Tag Lamotrigin-Gruppe und bei drei (4%) Patienten der Plazebo-Gruppe auf.

Es wurden Daten zu Verträglichkeitsendpunkten aus der Studie von Matsuo et al. (1993) extrahiert. Allerdings wurde für diese Endpunkte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Das liegt zum einen daran, dass die Sicherheitsendpunkte deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Zum anderen ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie im Gesamten, die Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate) zu berücksichtigen.

Die Gründe dafür sind statistisch-methodischer Art und werden im Folgenden erläutert: Generell gilt, dass sich die Wahl des Studiendesigns, die Berechnung der Studienpopulation (Einhaltung der statistischen Power von mindestens 80%) sowie die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien auf den primären Endpunkt einer Arzneimittelstudie bezieht. In Studien zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ist das die Responder-Rate.

Die meisten Arzneimittelstudien beschränken sich nicht auf eine einzige Hypothese (primärer Endpunkt der Studie), stattdessen werden an derselben Stichprobe mehrere Hypothesen (sekundäre Endpunkte der Studie zu Wirksamkeit und Verträglichkeit) untersucht. In der Regel ist die maximale tolerable Irrtumswahrscheinlichkeit, das Signifikanzniveau (α), auf 5% festgelegt. Statistische Tests liefern zumeist als Ergebnis den p-Wert, welcher häufig zur Entscheidungsfindung mit dem Signifikanzniveau verglichen wird ($p \leq \alpha$, dann ist die Hypothese unter der Irrtumswahrscheinlichkeit α abgesichert; $p > \alpha$, die Hypothese kann nicht bestätigt werden).

Die Wahrscheinlichkeit, eine Falschaussage zu machen, steigt mit der Anzahl durchgeführter Tests bzw. u.a. auch durch multiple Endpunkte. Dies bedeutet, dass in der Summe über alle Tests hinweg, die Wahrscheinlichkeit mindestens eine Falschaussage zu treffen, dramatisch ansteigt: bei z.B. Analysen von 20 Endpunkten wird alleine aufgrund des Zufalls erwartet, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt wird ($p \leq 5\%$). Dies wird häufig auch unter dem Oberbegriff "family-wise error rate" zusammengefasst. Eine Nichtbeachtung des multiplen Testproblems führt zu zahlreichen falsch-positiven Zufallsbefunden. Auch die Zulassungsbehörden weisen auf die Problematik des multiplen Testens hin (European Medicines Agency 2002).

Da diese Problematik sowohl der Matsuo et al. Publikation als auch den Perampanel Studien inhärent ist, wäre ein adjustierter indirekter Vergleich von Verträglichkeitsendpunkten - wie er für den primären Endpunkt "Responder-Rate" erfolgte - keinesfalls zielführend und die Ergebnisse wären auf wissenschaftlicher Grundlage kaum zu rechtfertigen.

Daher wird die Häufigkeit von Patienten mit UE Erbrechen der Studie P42-05 deskriptiv betrachtet und der Häufigkeit von Patienten mit UE Erbrechen für die gepoolten Dosierungen von Perampanel aus der Lamotrigin-Subpopulation der pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv gegenüber gestellt.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Fälle von Erbrechen traten bei 17% der Patienten in der Lamotrigin-Gruppe und bei 3% der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Es werden keine Angaben zur Anzahl der Patienten pro Gruppe gemacht.

Da die Ergebnisse dieses Endpunktes nur gepoolt für beide Doppelblind-Phasen berichtet werden, sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der beiden Studienarme vor dem Cross-Over möglich. Daher können diese weder für einen adjustierten indirekten Vergleich noch für einen deskriptiven Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Bei Matsuo et al. (1993) werden in der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe (n=71) acht Patient mit UE Erbrechen berichtet (11,3%).

In den gepoolten Perampanel Dosierungen (n=259) der Lamotrigin-Subpopulation der drei pivotalen Zulassungsstudien wurden 12 Patienten mit UE Erbrechen berichtet (4,6%).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.12. „Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen“- indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-228: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Lamotrigin 200mg/Tag	Lamotrigin 300mg/Tag	Lamotrigin 400mg/Tag	Lamotrigin 500mg/Tag ^a	Plazebo
2	Matsuo et al. 1993	•		•		(•)	•
	P42-05	•		•		(•)	•
1	Smith et al. 1993	•	•		•		•

^a 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

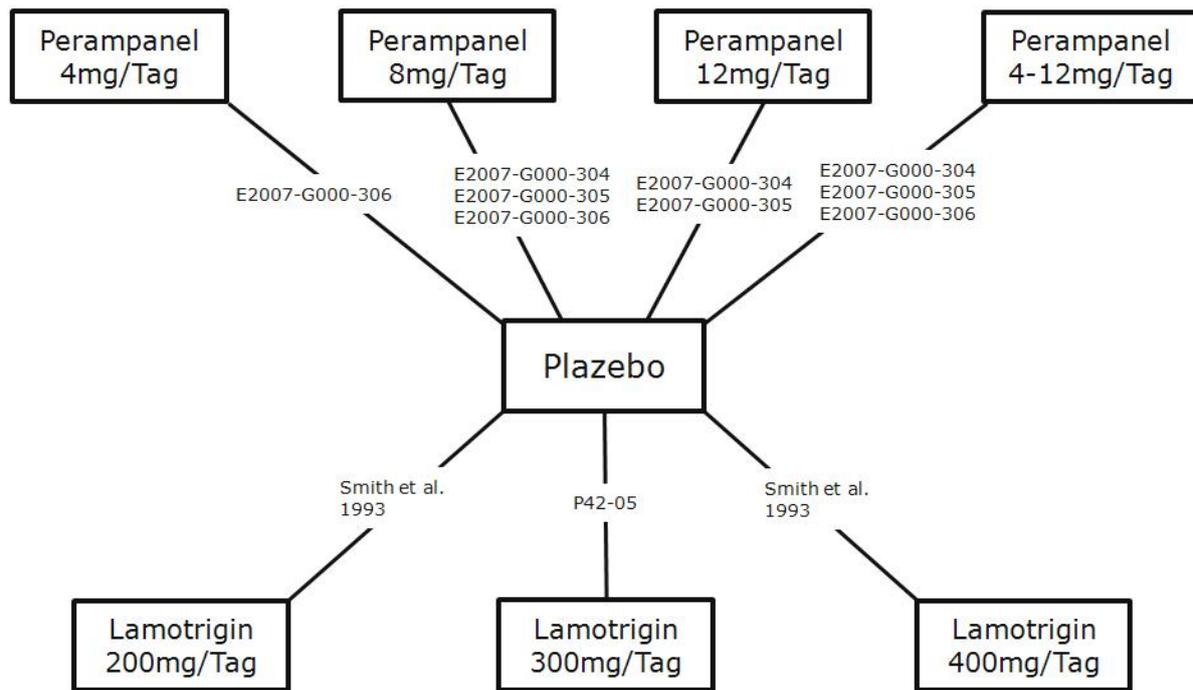


Abbildung 18: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen“

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-229: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen“

Studie	Operationalisierung
Matsuo et al. 1993 P42-05	Ermittelt und aufgezeichnet im Rahmen der globalen Beurteilung des Untersuchers
Smith et al. 1993	Aufgezeichnet bei jeder Untersuchung

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-230: „Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen“ - in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Matsuo et al. 1993 P42-05	hoch	ja	nein	nein	ja	niedrig
Smith et al. 1993	hoch	ja	nein	ja	nein	hoch

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Plazebo- und Lamotrigin-Kapseln und deren Verpackung waren von identischem Aussehen.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur ausgesagt, dass auch eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol-Analyse lag bei >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Widersprüchliche Angaben zur Dauer der Baseline-Phase bei Matsuo et al. (12 Wochen) und dem Studienprotokoll der Studie P42-05 (acht Wochen) stellen einen das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktor dar. Da in beiden Quellen jedoch für die Auswertung 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Allerdings finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: Bei Matsuo et al. 1993 werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. Im Studienprotokoll P45-05 hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch einzustufen, das des Endpunktes jedoch als niedrig.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es handelt sich um eine singlezentrische randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Cross-over-Studie. Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der **Perampanel (Fycompa®)**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie einem Wirkstoffarm zugeordnet waren.

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und –zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrüche erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere fünf Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt). Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over-Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention To Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Das Verzerrungspotential ist daher sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-231: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n ^a	Anzahl der Patienten mit UE: Kopfschmerzen (%)
Matsuo et al. 1993			
Lamotrigin 300mg/Tag	UE: Kopfschmerzen	71	23 (32)
Lamotrigin 500mg/Tag ^b		72	23 (32)
Plazebo		73	19 (26)
Smith et al. 1993			
Lamotrigin 200mg/Tag	UE: Kopfschmerzen	k.A.	- (16)
Lamotrigin 400mg/Tag			
Plazebo		k.A.	- (13)

^a Anzahl der Patienten in der Auswertung

^b 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltungs-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; k.A.: keine Angaben

Matsuo et al. 1993 (Matsuo et al. 1993)

Fälle mit UE Kopfschmerzen traten bei 23 (32%) Patienten der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe, bei 23 (32%) Patienten der 500mg/Tag Lamotrigin-Gruppe und bei 19 (26%) Patienten der Plazebo-Gruppe auf.

Es wurden Daten zu Verträglichkeitsendpunkten aus der Studie von Matsuo et al. (1993) extrahiert. Allerdings wurde für diese Endpunkte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Das liegt zum einen daran, dass die Sicherheitsendpunkte deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Zum anderen ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie im Gesamten, die Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate) zu berücksichtigen.

Die Gründe dafür sind statistisch-methodischer Art und werden im Folgenden erläutert: Generell gilt, dass sich die Wahl des Studiendesigns, die Berechnung der Studienpopulation (Einhaltung der statistischen Power von mindestens 80%) sowie die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien auf den primären Endpunkt einer Arzneimittelstudie bezieht. In Studien zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ist das die Responder-Rate.

Die meisten Arzneimittelstudien beschränken sich nicht auf eine einzige Hypothese (primärer Endpunkt der Studie), stattdessen werden an derselben Stichprobe mehrere Hypothesen (sekundäre Endpunkte der Studie zu Wirksamkeit und Verträglichkeit) untersucht. In der Regel ist die maximale tolerable Irrtumswahrscheinlichkeit, das Signifikanzniveau (α), auf 5% festgelegt. Statistische Tests liefern zumeist als Ergebnis den p-Wert, welcher häufig zur Entscheidungsfindung mit dem Signifikanzniveau verglichen wird ($p \leq \alpha$, dann ist die Hypothese unter der Irrtumswahrscheinlichkeit α abgesichert; $p > \alpha$, die Hypothese kann nicht bestätigt werden).

Die Wahrscheinlichkeit, eine Falschaussage zu machen, steigt mit der Anzahl durchgeführter Tests bzw. u.a. auch durch multiple Endpunkte. Dies bedeutet, dass in der Summe über alle Tests hinweg, die Wahrscheinlichkeit mindestens eine Falschaussage zu treffen, dramatisch ansteigt: bei z.B. Analysen von 20 Endpunkten wird alleine aufgrund des Zufalls erwartet, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt wird ($p \leq 5\%$). Dies wird häufig auch unter dem Oberbegriff "family-wise error rate" zusammengefasst. Eine Nichtbeachtung des multiplen Testproblems führt zu zahlreichen falsch-positiven Zufallsbefunden. Auch die Zulassungsbehörden weisen auf die Problematik des multiplen Testens hin (European Medicines Agency 2002).

Da diese Problematik sowohl der Matsuo et al. Publikation als auch den Perampanel Studien inhärent ist, wäre ein adjustierter indirekter Vergleich von Verträglichkeitsendpunkten - wie er für den primären Endpunkt "Responder-Rate" erfolgte - keinesfalls zielführend und die Ergebnisse wären auf wissenschaftlicher Grundlage kaum zu rechtfertigen.

Daher wird die Häufigkeit von Patienten mit UE Kopfschmerzen der Studie P42-05 deskriptiv betrachtet und der Häufigkeit von Patienten mit UE Kopfschmerzen für die gepoolten

Dosierungen von Perampanel aus der Lamotrigin-Subpopulation der pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv gegenüber gestellt.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Fälle mit UE Kopfschmerzen traten bei 16% der Patienten in der Lamotrigin-Gruppe und bei 13% der Patienten in der Plazebo-Gruppe auf. Die Anzahl der Patienten pro Gruppe wird nicht berichtet.

Da die Ergebnisse dieses Endpunktes nur gepoolt für beide Doppelblind-Phasen berichtet werden, sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der beiden Studienarme vor dem Cross-Over möglich. Daher können diese weder für einen adjustierten indirekten Vergleich noch für einen deskriptiven Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Bei Matsuo et al. (1993) werden in der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe (n=71) 23 Patient mit UE Kopfschmerzen berichtet (32,4%).

In den gepoolten Perampanel Dosierungen (n=259) der Lamotrigin-Subpopulation der drei pivotalen Zulassungsstudien wurden 33 Patienten mit UE Kopfschmerzen berichtet (12,7%).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.13. „Unerwünschte Ereignisse: Diplopie“- indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-232: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Lamotrigin 200mg/Tag	Lamotrigin 300mg/Tag	Lamotrigin 400mg/Tag	Lamotrigin 500mg/Tag ^a	Plazebo
2	Matsuo et al. 1993	•		•		(•)	•
	P42-05	•		•		(•)	•
1	Smith et al. 1993	•	•		•		•

^a 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.
 Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

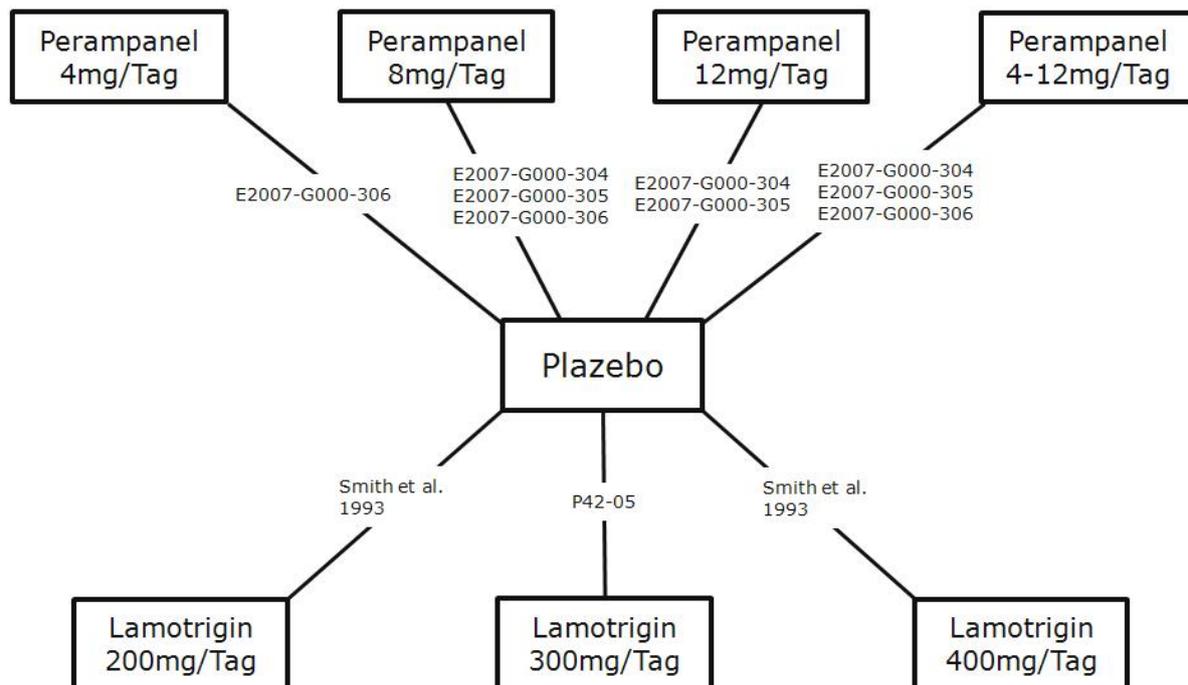


Abbildung 19: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Diplopie“

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-233: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Diplopie“

Studie	Operationalisierung
Matsuo et al. 1993 P42-05	Ermittelt und aufgezeichnet im Rahmen der globalen Beurteilung des Untersuchers
Smith et al. 1993	Aufgezeichnet bei jeder Untersuchung

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-234: „Unerwünschte Ereignisse: Diplopie“ - in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Matsuo et al. 1993 P42-05	hoch	ja	nein	nein	ja	niedrig
Smith et al. 1993	hoch	ja	nein	ja	nein	hoch

Quellen: (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Plazebo- und Lamotrigin-Kapseln und deren Verpackung waren von identischem Aussehen.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur ausgesagt, dass auch eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol-Analyse lag bei >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Widersprüchliche Angaben zur Dauer der Baseline-Phase bei Matsuo et al. (12 Wochen) und dem Studienprotokoll der Studie P42-05 (acht Wochen) stellen einen das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktor dar. Da in beiden Quellen jedoch für die Auswertung 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Allerdings finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: Bei Matsuo et al. 1993 werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. Im Studienprotokoll P45-05 hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch einzustufen, das des Endpunktes jedoch als niedrig.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es handelt sich um eine singlezentrische randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Cross-over-Studie. Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie einem Wirkstoffarm zugeordnet waren.

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und -zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere fünf Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt). Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over-Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention To Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Das Verzerrungspotential ist daher sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Unerwünschte Ereignisse: Diplopie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-235: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Diplopie“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n ^a	Anzahl der Patienten mit UE: Diplopie (%)
Matsuo et al. 1993			
Lamotrigin 300mg/Tag	UE: Diplopie	71	17 (24)
Lamotrigin 500mg/Tag ^b		72	35 (49)
Plazebo		73	6 (8)
Smith et al. 1993			
Lamotrigin 200mg/Tag	UE: Diplopie	k.A.	- (33)
Lamotrigin 400mg/Tag			
Plazebo		k.A.	- (6)

^a Anzahl der Patienten in der Auswertung

^b 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; k.A.: keine Angaben

Matsuo et al. 1993 (Matsuo et al. 1993)

Fälle von Diplopie traten bei 17 (24%) Patienten der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe, bei 35 (49%) Patienten der 500mg/Tag Lamotrigin-Gruppe und bei sechs (8%) Patienten der Plazebo-Gruppe auf.

Es wurden Daten zu Verträglichkeitsendpunkten aus der Studie von Matsuo et al. (1993) extrahiert. Allerdings wurde für diese Endpunkte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Das liegt zum einen daran, dass die Sicherheitsendpunkte deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Zum anderen ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie im Gesamten, die Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate) zu berücksichtigen.

Die Gründe dafür sind statistisch methodischer Art und werden im Folgenden erläutert: Generell gilt, dass sich die Wahl des Studiendesigns, die Berechnung der Studienpopulation (Einhaltung der statistischen Power von mindestens 80%) sowie die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien auf den primären Endpunkt einer Arzneimittelstudie bezieht. In Studien zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ist das die Responder-Rate.

Die meisten Arzneimittelstudien beschränken sich nicht auf eine einzige Hypothese (primärer Endpunkt der Studie), stattdessen werden an derselben Stichprobe mehrere Hypothesen (sekundäre Endpunkte der Studie zu Wirksamkeit und Verträglichkeit) untersucht. In der Regel ist die maximale tolerable Irrtumswahrscheinlichkeit, das Signifikanzniveau (α), auf 5% festgelegt. Statistische Tests liefern zumeist als Ergebnis den p-Wert, welcher häufig zur Entscheidungsfindung mit dem Signifikanzniveau verglichen wird ($p \leq \alpha$, dann ist die Hypothese unter der Irrtumswahrscheinlichkeit α abgesichert; $p > \alpha$, die Hypothese kann nicht bestätigt werden).

Die Wahrscheinlichkeit, eine Falschaussage zu machen, steigt mit der Anzahl durchgeführter Tests bzw. u.a. auch durch multiple Endpunkte. Dies bedeutet, dass in der Summe über alle Tests hinweg, die Wahrscheinlichkeit mindestens eine Falschaussage zu treffen, dramatisch ansteigt: bei z.B. Analysen von 20 Endpunkten wird alleine aufgrund des Zufalls erwartet, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt wird ($p \leq 5\%$). Dies wird häufig auch unter dem Oberbegriff "family-wise error rate" zusammengefasst. Eine Nichtbeachtung des multiplen Testproblems führt zu zahlreichen falsch-positiven Zufallsbefunden. Auch die Zulassungsbehörden weisen auf die Problematik des multiplen Testens hin (European Medicines Agency 2002).

Da diese Problematik sowohl der Matsuo et al. Publikation als auch den Perampanel Studien inhärent ist, wäre ein adjustierter indirekter Vergleich von Verträglichkeitsendpunkten - wie er für den primären Endpunkt "Responder-Rate" erfolgte - keinesfalls zielführend und die Ergebnisse wären auf wissenschaftlicher Grundlage kaum zu rechtfertigen.

Daher wird die Häufigkeit von Patienten mit UE Diplopie der Studie P42-05 deskriptiv betrachtet und der Häufigkeit von Patienten mit UE Diplopie für die gepoolten Dosierungen von Perampanel aus der Lamotrigin-Subpopulation der pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv gegenüber gestellt.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Fälle von Diplopie traten bei 33% der Patienten in der Lamotrigin-Gruppe und bei 6% der Patienten in der Plazebo-Gruppe auf. Die Anzahl der Patienten pro Gruppe wird nicht berichtet.

Da die Ergebnisse dieses Endpunktes nur gepoolt für beide Doppelblind-Phasen berichtet werden, sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der beiden Studienarme vor dem Cross-Over möglich. Daher können diese weder für einen adjustierten indirekten Vergleich noch für einen deskriptiven Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Bei Matsuo et al. (1993) werden in der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe (n=71) 17 Patient mit UE Diplopie berichtet (23,9%).

In den gepoolten Perampanel Dosierungen (n=259) der Lamotrigin-Subpopulation der drei pivotalen Zulassungsstudien wurden vier Patienten mit UE Diplopie berichtet (1,5%).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.14. „Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen“- indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-236: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Lamotrigin 200mg/Tag	Lamotrigin 300mg/Tag	Lamotrigin 400mg/Tag	Lamotrigin 500mg/Tag ^a	Plazebo
1	Matsuo et al. 1993	•		•		(•)	•
1	Smith et al. 1993	•	•		•		•

^a 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

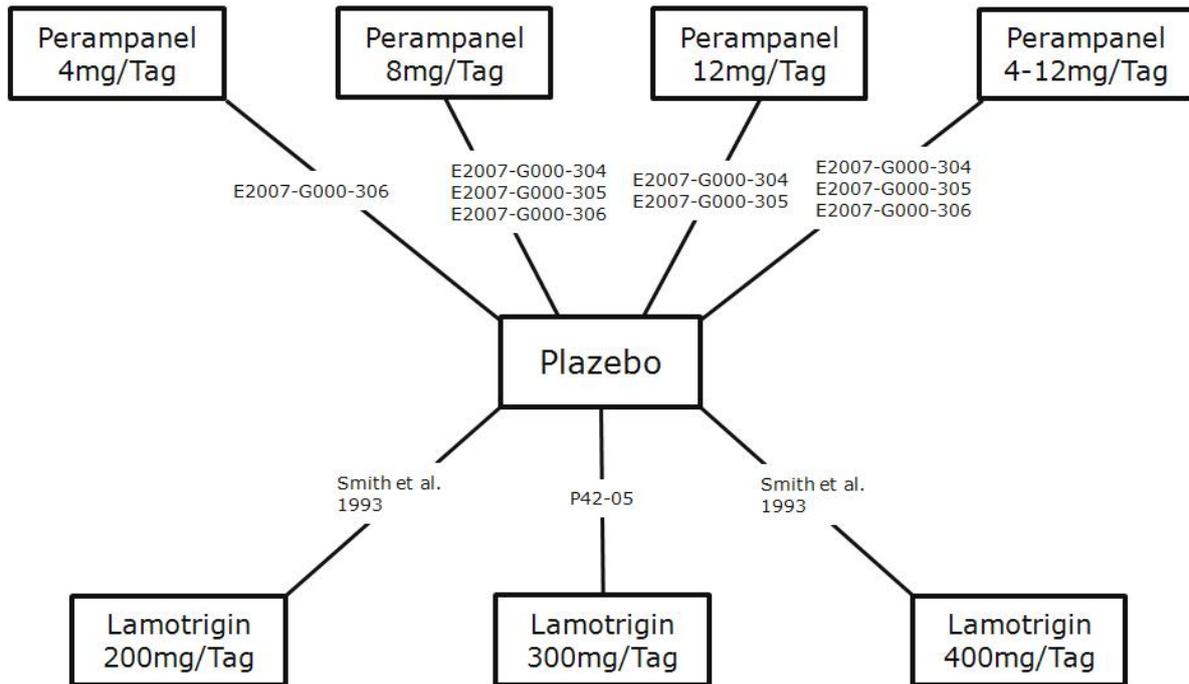


Abbildung 20: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen“

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-237: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen“

Studie	Operationalisierung
Matsuo et al. 1993	Ermittelt und aufgezeichnet im Rahmen der globalen Beurteilung des Untersuchers
Smith et al. 1993	Aufgezeichnet bei jeder Untersuchung

Quellen: (Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-238: „Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen“ - in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Matsuo et al. 1993	hoch	ja	nein	nein	ja	niedrig
Smith et al. 1993	hoch	ja	nein	ja	nein	hoch

Quellen: (Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Matsuo et al. 1993 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Plazebo- und Lamotrigin-Kapseln und deren Verpackung waren von identischem Aussehen.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur ausgesagt, dass auch eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol-Analyse lag bei >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Widersprüchliche Angaben zur Dauer der Baseline-Phase bei Matsuo et al. (12 Wochen) und dem Studienprotokoll der Studie P42-05 (acht Wochen) stellen einen das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktor dar. Da in beiden Quellen jedoch für die Auswertung 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Allerdings finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: Bei Matsuo et al. 1993 werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. Im Studienprotokoll P45-05 hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch einzustufen, das des Endpunktes jedoch als niedrig.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Es handelt sich um eine singlezentrische randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Cross-over-Studie. Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie einem Wirkstoffarm zugeordnet waren.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und –zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere fünf Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt). Das ITT-Prinzip konnte somit nicht eingehalten werden.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over-Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention To Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Das Verzerrungspotential ist daher sowohl auf Studienebene als auch für diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-239: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n ^a	Anzahl der Patienten mit UE: Verschwommensehen (%)
Matsuo et al. 1993			
Lamotrigin 300mg/Tag	UE: Verschwommensehen	71	8 (11)
Lamotrigin 500mg/Tag ^b		72	18 (25)
Plazebo		73	7 (10)
Smith et al. 1993			
Lamotrigin 200mg/Tag	UE: Verschwommensehen	k.A.	- (14)
Lamotrigin 400mg/Tag			
Plazebo		k.A.	- (4)

^a Anzahl der Patienten in der Auswertung

^b 500mg/Tag Lamotrigin wurde aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Gemäß G-BA Beschluss zu Retigabin (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Retigabin) vom 3. Mai 2012 liegt die wirksame Erhaltungsdosis in der Erhaltung-Phase gemäß Fachinformation Lamotrigin zwischen 100 bis 400mg/Tag, aufgeteilt in ein bis zwei Einzeldosen. Daher wird 500mg/Tag Lamotrigin nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Quellen: (Matsuo et al. 1993; Smith et al. 1993)

UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: engl. Randomized Controlled Trial; k.A.: keine Angaben

Matsuo et al. 1993 (Matsuo et al. 1993)

Fälle von Verschwommensehen traten bei acht (11%) Patienten der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe, bei 18 (25%) Patienten der 500mg/Tag Lamotrigin-Gruppe und bei sieben (10%) Patienten der Plazebo-Gruppe auf.

Es wurden Daten zu Verträglichkeitsendpunkten aus der Studie von Matsuo et al. (1993) extrahiert. Allerdings wurde für diese Endpunkte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Das liegt zum einen daran, dass die Sicherheitsendpunkte deskriptiv ausgewertet wurden und daher nicht a priori für weiterführende statistische Auswertungen vorgesehen waren. Zum anderen ist bei der Betrachtung von UEs, im Einzelnen wie im Gesamten, die Problematik des multiplen Testens (family-wise error rate) zu berücksichtigen.

Die Gründe dafür sind statistisch methodischer Art und werden im Folgenden erläutert: Generell gilt, dass sich die Wahl des Studiendesigns, die Berechnung der Studienpopulation (Einhaltung der statistischen Power von mindestens 80%) sowie die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien auf den primären Endpunkt einer Arzneimittelstudie bezieht. In Studien zur Zusatztherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ist das die Responder-Rate.

Die meisten Arzneimittelstudien beschränken sich nicht auf eine einzige Hypothese (primärer Endpunkt der Studie), stattdessen werden an derselben Stichprobe mehrere Hypothesen (sekundäre Endpunkte der Studie zu Wirksamkeit und Verträglichkeit) untersucht. In der Regel ist die maximale tolerable Irrtumswahrscheinlichkeit, das Signifikanzniveau (α), auf 5% festgelegt. Statistische Tests liefern zumeist als Ergebnis den p-Wert, welcher häufig zur Entscheidungsfindung mit dem Signifikanzniveau verglichen wird ($p \leq \alpha$, dann ist die Hypothese unter der Irrtumswahrscheinlichkeit α abgesichert; $p > \alpha$, die Hypothese kann nicht bestätigt werden).

Die Wahrscheinlichkeit, eine Falschaussage zu machen, steigt mit der Anzahl durchgeführter Tests bzw. u.a. auch durch multiple Endpunkte. Dies bedeutet, dass in der Summe über alle Tests hinweg, die Wahrscheinlichkeit mindestens eine Falschaussage zu treffen, dramatisch ansteigt: bei z.B. Analysen von 20 Endpunkten wird alleine aufgrund des Zufalls erwartet, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt wird ($p \leq 5\%$). Dies wird häufig auch unter dem Oberbegriff "family-wise error rate" zusammengefasst. Eine Nichtbeachtung des multiplen Testproblems führt zu zahlreichen falsch-positiven Zufallsbefunden. Auch die Zulassungsbehörden weisen auf die Problematik des multiplen Testens hin (European Medicines Agency 2002).

Da diese Problematik sowohl der Matsuo et al. Publikation als auch den Perampanel Studien inhärent ist, wäre ein adjustierter indirekter Vergleich von Verträglichkeitsendpunkten - wie er für den primären Endpunkt "Responder-Rate" erfolgte - keinesfalls zielführend und die Ergebnisse wären auf wissenschaftlicher Grundlage kaum zu rechtfertigen.

Daher wird die Häufigkeit von Patienten mit UE Verschwommensehen aus P42-05 deskriptiv betrachtet und der Häufigkeit von Patienten mit UE Verschwommensehen für die gepoolten Dosierungen von Perampanel aus der Lamotrigin-Subpopulation der pivotalen Zulassungsstudien deskriptiv gegenüber gestellt.

Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Fälle von Verschwommensehen traten bei 14% der Patienten in der Lamotrigin-Gruppe und bei 4% der Patienten in der Plazebo-Gruppe auf. Die Anzahl der Patienten pro Gruppe wurde nicht berichtet.

Da die Daten die Ergebnisse dieses Endpunktes nur gepoolt für beide Doppelblind-Phasen berichtet werden, sind keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der beiden Studienarme vor dem Cross-over möglich. Daher können diese weder für einen adjustierten indirekten Vergleich noch für einen deskriptiven Vergleich mit Perampanel herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Für den Endpunkt „UE: Verschwommensehen“ kann auf Grund der Mängel in den vorhandenen Daten der beiden Studien zu Lamotrigin kein indirekter Vergleich gegen Perampanel durchgeführt werden.

Bei Matsuo et al. (1993) werden in der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe (n=71) acht Patienten mit UE Verschwommensehen berichtet (11,3%).

In den gepoolten Perampanel Dosierungen (n=259) der Lamotrigin-Subpopulation der drei pivotalen Zulassungsstudien wurden 10 Patienten mit UE Verschwommensehen berichtet (3,9%).

4.3.2.1.3.2. Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.4.1.2.

Es erfolgte keine Subgruppenanalyse auf Basis indirekter Vergleiche aus RCTs.

4.3.2.2. Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1. Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht durchgeführt.

4.3.2.2.2. Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-240: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht durchgeführt.

4.3.2.2.3. Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1. <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-241: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-242: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2. Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.4.1.2.

Es wurden keine nicht randomisierte vergleichenden Studien durchgeführt.

4.3.2.3. Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1. Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.2. Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.3. Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1. <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-243: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2. Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.4.1.2.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.4. Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich mit Matsuo et al 1993 und Smith et al 1993.

Matsuo et al 1993.

Für einen indirekten Vergleich konnte einzig die „Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs“ (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$) herangezogen werden.

Im Rahmen des Dossiers wurde sowohl ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher als auch ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher, welcher für die Heterogenität zwischen den Studien korrigiert, durchgeführt. Da zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin als Zusatztherapie Daten (post-hoc definierte Subgruppenpopulation) aus den drei pivotalen Zulassungsstudien vorliegen, ist der Stellenwert des indirekten Vergleichs aus folgenden Gründen als supportiv zu betrachten:

- Die Subgruppenanalyse beinhaltet gegenwärtige Behandlungsregime für therapierefraktäre Epilepsiepatienten. Durch den zeitlichen Abstand von fast zwei Dekaden zwischen den drei pivotalen Zulassungsstudien und Studie P42-05, kann der konstante Fortschritt in der Behandlung von Epilepsiepatienten, auch durch neue Medikamente, im indirekten Vergleich nur ungenügend abgebildet werden.
- Abgesehen vom Fortschritt in der Behandlung der Epilepsie sind auch die Baseline Charakteristika der Patienten in den drei pivotalen Zulassungsstudien und in Studie P42-05 unterschiedlich. So haben Patienten in den drei pivotalen Zulassungsstudien zum Beispiel signifikant häufiger eine drei AEDs beinhaltenden Basistherapie als Patienten aus Studie P42-05. Insgesamt ist die Heterogenität zwischen den drei pivotalen Zulassungsstudien und Studie P42-05 als hoch an zu sehen.
- Ein erhebliches Verzerrungspotential der Studie P42-05 kann nicht ausgeschlossen werden, da die Studienergebnisse nur aus der PPP berichtet wurden.
- Die Aussagekraft des indirekten Vergleichs wird auch dadurch gegenüber der Subgruppenanalyse geschmälert, dass das Netzwerk für den indirekten Vergleich auf Seiten von Lamotrigin lediglich eine Studie mit einer relativ kleinen Patientenpopulation einschließt.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher unterstützen dabei die Ergebnisse der Auswertung der Lamotrigin-Subpopulation. Die Schätzer (RR) für die indirekten Vergleiche liegen alle deutlich zugunsten von Perampanel zwischen 1,76 und 2,11. Das RR für die gepoolten Dosierungen von Perampanel liegt bei 1,97. Allerdings kann anhand der entsprechenden 95%-KIs der Vorteil für Perampanel nicht statistisch gesichert nachgewiesen werden. Dennoch legen Größe des Schätzers sowie die Lage und das Ausmaß der KIs diese Schlussfolgerung nahe. Ursächlich für die nicht signifikanten Konfidenzintervalle ist sicherlich die relativ kleine Studienpopulation der Lamotriginstudie P42-05 mit 67 Patienten in der 300mg/Tag Lamotrigin-Gruppe und 70 Patienten in der Placebo-Gruppe, die die Varianz erhöht und dadurch die Aussagekraft des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher einschränkt.

Die in einem weiteren Schritt durchgeführte Korrektur für die Heterogenität zwischen den Studien innerhalb des adjustierten indirekten Vergleichs führte zu einer Reduktion der Schätzer und zu niedrigeren unteren Konfidenzwerten für die KIs. Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher, welcher für die Heterogenität zwischen den Studien korrigiert, sprechen ebenfalls für Perampanel (RRs zwischen 1,40 und 1,67 gelegen). Das RR für die gepoolten Dosierungen von Perampanel liegt bei 1,56.

Hinsichtlich der Unterschiede in der Verträglichkeit erfolgte eine deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse der Perampanelstudien und der Studie P42-05. Es konnte festgestellt werden, dass die Krankheitslast aufgrund der Unterschiede in den Charakteristika der Patienten (Alter, Herkunft und Anzahl der AEDs zu Baseline) unterscheidet. Alle für die Lamotrigin P42-05 Studie berichteten UEs traten in den Perampanelstudien seltener auf. Die größten Unterschiede waren bei Diplopie (Perampanel: 1,5% vs. P42-05: 24%), Hautausschlag (Perampanel: 1,5% vs. P42-05: 11,3%), Erbrechen (Perampanel: 3,3% vs. P42-05: 11%) sowie Übelkeit (Perampanel: 5,8% vs. P42-05: 18%).

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs untermauern die Ergebnisse der Auswertung der Lamotrigin-Subpopulation der drei pivotalen Perampanel Zulassungsstudien, auch wenn aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich Nutzensaussagen mit geringerer Ergebnissicherheit abgeleitet werden können.

Smith et al 1993

Aufgrund der Art wie die Ergebnisse berichtet wurden konnten diese weder für adjustierte indirekte Vergleiche noch für deskriptive Vergleiche mit Perampanel herangezogen werden.

4.4. Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1. Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In der folgenden Liste sind unter Angabe der Evidenzklassen die Perampanel Studien dargestellt, die in die Nutzen-/ Zusatznutzenbewertung eingegangen sind. Zu den Studien liegen die Studienberichte vor, die Studie E2007-G000-306 wurde bereits in einem internationalen peer-reviewed Journal vollpubliziert (vgl. Abschnitt 4.6). Die Studie 304 ist bereits von einem internationalen peer-reviewed Journal zur Publikation akzeptiert worden.

- Studie E2007-G000-304: Evidenzklasse Ib
- Studie E2007-G000-305: Evidenzklasse Ib
- Studie E2007-G000-306: Evidenzklasse Ib

Bei allen drei aufgeführten Studien handelt es sich um randomisierte, plazebokontrollierte, doppelt verblindete, klinische multizentrische Studien der **höchsten Evidenzklasse** im Parallelgruppendesign zur Zusatztherapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten im Alter von 12 Jahren und darüber. Die Studien bestanden aus einer sechs-wöchigen Baseline-Phase, auf die eine 19-wöchige Doppelblind-Phase (sechs-wöchige Titrations-Phase, 13-wöchige Erhaltungs-Phase) folgte.

In die Studien eingeschlossen wurden weibliche und männliche Epilepsiepatienten ≥ 12 Jahre die trotz einer Behandlung mit mindestens zwei unterschiedlichen AEDs fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung litten. Während der sechs-wöchigen Baseline-Phase wurde gefordert, dass die Patienten mindestens fünf fokale Anfälle und kein anfallsfreies Intervall von mehr als 25 Tagen hatte sowie bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung für mindestens drei Wochen vor Randomisierung erhielten. Die Studien wurden in insgesamt 39 Ländern Nord- und Südamerikas sowie in Europa, Asien, Australien, Südafrika und Russland durchgeführt. In den Studien 304 und 305 wurden die Teilnehmer im Verhältnis 1:1:1 auf Plazebo oder eine Behandlung mit 8mg/Tag oder 12mg/Tag Perampanel randomisiert, die sie mit einer einmal täglichen Gabe vor dem Zubettgehen einnahmen. In der Studie 306 wurden die Teilnehmer im Verhältnis 1:1:1:1 auf Plazebo oder eine Behandlung mit 2mg/Tag, 4mg/Tag oder 8mg/Tag Perampanel randomisiert, die sie mit einer einmal täglichen Gabe vor dem Zubettgehen einnahmen.

Die Studie 306 war mit 706 Patienten die größte der drei Phase-III Studien (Studie 304: N=388, Studie 305: N=386). Insgesamt gingen zwischen 80% und 84% der Patienten der Phase-III Studien in die offenen Anschlussstudie (E2007-G000-307; NCT007735397) über.

Nutzennachweis

Der Nachweis des **Nutzens** von Perampanel als Zusatztherapie erfolgte anhand des Vergleichs von Perampanel vs. Placebo bei Epilepsiepatienten (≥ 12 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die eine Basistherapie von bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung erhielten (Gesamtpopulation der drei pivotalen Studien 304, 305 und 306).

Zusatznutzennachweis

Der Nachweis des **Zusatznutzens** von Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich zu Lamotrigin als Zusatztherapie bei Epilepsiepatienten im Alter von 12 Jahren und darüber mit Anfällen fokalen Ursprungs mit oder ohne sekundäre Generalisierung wurde über folgende **zwei Methoden** erbracht:

Als Vergleich von Patienten, die Perampanel zusätzlich zu einer bestehenden Lamotrigintherapie mit mindestens einem weiteren AED zu Baseline erhielten vs. Patienten, die zu einer bestehenden Lamotrigintherapie und mindestens einem weiteren AED zu Baseline zusätzlich Placebo erhielten (Subpopulation der Perampanel Studien 304, 305 und 306), so wie es seitens des G-BA im Beratungsgespräch am 08.05.2012 erläutert wurde (Analyse auf Grundlage der Zulassungsstudien).

Andererseits erfolgte eine Bewertung des Zusatznutzens mittels adjustiertem indirektem Vergleich: Patienten, die Perampanel zusätzlich zu Lamotrigin (und einem oder zwei weiteren AEDs) erhielten vs. Patienten, die Lamotrigin zusätzlich zu mindestens einem weiteren AED erhielten. Beide Gruppen wurden über Placebo als Brückenkomparator miteinander verglichen (Subpopulation der Perampanel Studien 304, 305 und 306; publizierte Lamotrigin-Studien).

Für den adjustierten Vergleich ergaben sich nach einer systematischen Literaturrecherche auf Basis einer vorab definierten Suchstrategie zwei Lamotrigin-Studien. In der folgenden Liste sind unter Angabe der Evidenzstufen die Studien dargestellt, die in die Zusatznutzenbewertung eingegangen sind:

Studie Matsuo et al. (1993) bzw. P-42-05: Evidenzklasse Ib

Bei diesen Studien handelt es sich um plazebokontrollierte RCTs.

Verzerrungspotenzial und Endpunkte

Die primären Ziele der Perampanel Phase-III Studien waren:

- Bestimmung der kleinsten wirksamen Dosis („minimum effective dose“) von Perampanel
- Untersuchung der Dosisspannbreite von Perampanel (2mg/Tag bis 12mg/Tag) bezüglich Wirksamkeit
- Das sekundäre Ziel bestand aus der Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel.

Aus den Aussagen zum Verzerrungspotenzial der Studien sowie dem Verzerrungspotenzial für die einzelnen untersuchten Endpunkte (vgl. Anhang 4-G) lässt sich für alle Studien und fast alle Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial feststellen. Alle Studien haben zudem eine niedrige Ausfallrate an Patienten, die am Ende der geplanten Studienzeiträume nicht in die Ergebnismessung eingingen.

Es wurden patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte für Perampanel dargestellt.

Primäre Wirksamkeitsendpunkte:

- Mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage (FDA)
- Responder-Rate (EMA)

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:

- Responder-Rate (FDA)
- Mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage (EMA)
- Mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle und sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage

Die Festlegung dieser Endpunkte erfolgte in Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien. Im Folgenden werden in

Tabelle 4-G alle im Dossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-G: Patientenrelevante Endpunkte (Kopie von Tabelle 4-C)

Patientenrelevanter Effekt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012b)		Endpunkte in den Studien	
Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer	Änderung der Anfallshäufigkeit	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)	
		Mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)	
		Mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)	
		Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)	
	Responder-Rate	Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	
		Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	
		Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	
		75%-Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase))	
	Verbesserung der Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	QOLIE-31-P (Patientengewichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten)
	Verlängerung des Gesamtüberlebens		Mortalität (sofern als Endpunkt für die Wirksamkeitsauswertung definiert)
Verringerung der Nebenwirkungen		Unerwünschte Ereignisse gesamt	
		Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	
		Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führen	

		Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag
		Unerwünschte Ereignisse: Schwindel
		Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz
		Unerwünschte Ereignisse: Ataxie
		Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit
		Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen
		Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen
		Unerwünschte Ereignisse: Diplopie
		Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen
		Unerwünschte Ereignisse: Stürze
		Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten
		Unerwünschte Ereignisse: Aggression

Die Aussagekraft der Nachweise für den Zusatznutzen, der für die Therapie mit Perampanel als Zusatztherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lamotrigin als Zusatztherapie beansprucht wird, ist somit durch Studien höchster Evidenzstufe für valide, patientenrelevante Endpunkte belegt. Die Ergebnissicherheit der Aussagen ist aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials hoch und die Effekte sind gleichgerichtet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011). Es wird der **Belegstatus für die Aussagen zum Zusatznutzen** beansprucht.

4.4.2. Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Abschnitt 4.3.1 erfolgt die Darlegung einerseits des Nutzens und andererseits des Zusatznutzens von Perampanel auf Basis der in 4.4.1 beschriebenen patientenrelevanten Endpunkte anhand der drei pivotalen Phase-III Studien. Dieses Vorgehen wurde bereits in Abschnitt 4.2.1 dargestellt.

Nutzen von Perampanel

Der Nachweis einer signifikanten und konsistenten Reduktion von fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung durch Perampanel ergibt sich aus den Aussagen zu den Ergebnissen aus den Zulassungsstudien, die Bestandteil der Marketing Authorization Application sind. Danach reduziert Perampanel in 4mg/Tag, 8mg/Tag und 12mg/Tag die Anfälle in statistisch hochsignifikantem Maße ($p < 0.005$) im Vergleich zu Placebo (siehe ISE Tabelle 40.1 (Eisai Ltd. 2011b)). Epilepsiepatienten mit sekundär generalisierten Anfällen zu Baseline, verzeichneten die stärkste Anfallsreduktion: So konnte bei bis zu 61% eine Response (Reduktion der Anfälle $\geq 50\%$) mit Perampanel nachgewiesen werden. Bis zu 17% der Patienten mit Anfällen fokalen Ursprungs mit und ohne sekundäre Generalisierung erreichten mit Perampanel eine Response von 75%. Anfallsfreiheit wurde bei bis zu 4% der Patienten mit Anfällen fokalen Ursprungs (siehe ISE Tabelle (Eisai Ltd. 2011b)) und bei bis zu 29% der Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen durch die zusätzliche Gabe von Perampanel erreicht (vgl. ISE Tabelle 41 (Eisai Ltd. 2011b)).

Durch pharmakodynamische und pharmakokinetische Modelle konnte gezeigt werden, dass eine lineare Beziehung zwischen Perampanel Plasmakonzentrationen und der Reduktion der Anfallshäufigkeit besteht. Perampanel ist auch in Kombination mit Enzyminduktoren, die den Metabolismus von Perampanel erhöhen (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin), dosisabhängig wirksam (Hussein et al. 2012). Die Dosierung von Perampanel sollte immer patientenindividuell bis zum Erreichen eines klinischen Ansprechens erfolgen (siehe Fachinformation Perampanel) (Hussein et al. 2012). Des Weiteren weist Perampanel ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Die drei häufigsten UEs Schwindel, Somnolenz und Kopfschmerzen traten meistens in einem leichten oder moderaten Schweregrad auf (siehe Tabelle ISS 20.5-4 (Eisai Ltd. 2011c)). Bei den SUEs sprechen die Ergebnisse für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SUEs bei Patienten mit Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Placebo zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten.. Es gab keine Todesfälle in der Doppelblind-Phase der pivotalen Zulassungsstudien. Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre sprachen genauso gut wie Patienten > 18 Jahre auf Perampanel an, es war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersklassen feststellbar (Eisai Ltd. 2011a). Für eine Bewertung der Altersklasse ab 65 Jahren lagen in der Studie nicht genügend Daten vor. Die vorliegenden Daten lassen den Schluss zu, dass alleine aufgrund des Alters keine Anpassung der Dosierung notwendig ist.

Zusatznutzen von Perampanel:

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie werden auf Grundlage der drei pivotalen Zulassungsstudien folgende Kriterien herangezogen:

- Die Ergebnisse der gepoolten Gruppe aller wirksamen Dosierungen von Perampanel in der post-hoc Subgruppenanalyse der Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten.
- Die Ergebnisse der gepoolten Tagesdosierungen (4mg, 8mg und 12mg Perampanel) in der post-hoc Subgruppenanalyse der Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie erhielten.
- Die Konsistenz der Ergebnisse der einzelnen Studien (304 / 305 / 306) bezüglich der post-hoc Subpopulation der Patienten, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AED als Basistherapie erhielten.
- Die Konsistenz zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung anhand der Gesamtpopulation.
- Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs über den gemeinsamen Komparator Plazebo.

Die gepoolte Gruppe aller wirksamen Perampanel-Dosierungen (4mg/Tag bis 12mg/Tag) wird aus folgenden Gesichtspunkten als primärer Bezugspunkt für den Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie gegenüber Lamotrigin als Zusatztherapie verwendet. Therapeutische Gesichtspunkte sprechen für die gepoolte gemeinsame Betrachtung der drei wirksamen Dosierungen von Perampanel. Die Behandlung der Epilepsie erfolgt immer patientenindividuell, d.h. wird sorgfältig auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt. Der behandelnde Arzt muss die Dosis jedes AED für jeden Patienten individuell ermitteln, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren. Im Rahmen einer Zulassungsstudie kann diese individuelle Entscheidung durch die zufällige Zuteilung zu einem Behandlungsarm mit einer vorgegeben Dosierung des zu untersuchenden Medikaments in aller Regel nicht berücksichtigt und in einer geeigneten Weise wiedergegeben werden. Dadurch erhalten Patienten der Zulassungsstudie unter Umständen andere Dosierungen als im Therapiealltag.

Da die Zuteilung einer Dosierung im Therapiealltag patientenindividuell erfolgt, ist eine gepoolte Darstellung aller wirksamen Dosierungen folgerichtig. Die gepoolte Gruppe aller wirksamen Dosierungen hat darüber hinaus die größte statistische Power in der post-hoc Subgruppenanalyse. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel lässt sich daher am sichersten in der gepoolten Analyse aller wirksamen Dosierungen darstellen. Die Betrachtung der gepoolten Perampanel-Dosierungen und die Betrachtung der einzelnen Perampanel-Gruppen der drei pivotalen Zulassungsstudien können dabei zeigen, ob sich ein gefundener Zusammenhang auch konsistent in den jeweiligen Dosierungen und den einzelnen Studien wiederfindet.

Die Ergebnisse der Zusatznutzenanalyse werden in der folgenden Tabelle zusammenfassend endpunktspezifisch aufgezeigt.

Tabelle 4-244: Tabellarische Übersicht des Zusatznutzens des bewerteten Arzneimittel

Endpunkte in den Studien	Analyse aller wirksamen Perampanel-dosierungen (gepoolt)	Analyse der gepoolten Tagesdosierungen 4mg, 8mg oder 12mg	Konsistenz zu den Ergebnissen der einzelnen Studien 304, 305 und 306	Konsistenz zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung	Ergebnisse des indirekten Vergleichs	Ausmaß
Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer: Änderung der Anfallshäufigkeit						
Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)	Deutliche mediane Reduktion der Anfälle um -26,22% gegenüber Baseline; die mediane Differenz zur gepoolten Plazebo-Gruppe beträgt für Perampanel -16,30% [95%-KI: -25,30; -7,49] (p=0,0005).	Die mediane Reduktion gegenüber Baseline liegt zwischen -21,32% und -31,16%; Die mediane Differenz zur gepoolten Plazebo-Gruppe beträgt für Perampanel in allen Dosierungen zwischen -12,44% und -18,55%.	Ergebnisse der einzelnen Studien sind konsistent mit den Ergebnissen der gepoolten Dosierungen: Eine signifikante oder tendenzielle mediane Differenz zu Plazebo zwischen -6,48% und -22,23%.	Ergebnisse der Subgruppen-Analyse sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation: Eine hochsignifikante Reduktion der medianen Anfallshäufigkeit für alle Dosierungen (gepoolt) kann gezeigt werden. Das Ergebnis findet sich auch bei der Betrachtung der gepoolten Dosierungen und der einzelnen Studien wieder.	Konnte im indirekten Vergleich nicht betrachtet werden.	Erhebliche Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs durch die Gabe von Perampanel.
Mediane und mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)	Deutliche mediane Reduktion der Anfälle um -35,59% gegenüber Baseline; mediane Differenz zur gepoolten Plazebo-Gruppe beträgt für Perampanel -22,00% [95%-KI: -31,83; -11,86] (p=0,0004).	Die mediane Reduktion gegenüber Baseline liegt zwischen 31,82% und 41,11%; mediane Differenz zur gepoolten Plazebo-Gruppe beträgt für Perampanel in allen Dosierungen signifikant zwischen -17,24% und -24,24% .	Ergebnisse der einzelnen Studien sind konsistent mit den Ergebnissen der gepoolten Dosierungen: Eine tendenzielle oder signifikante mediane Differenz zu Plazebo zwischen -16,46% und -32,09%.	Ergebnisse der Subgruppen-Analyse sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation: Eine hochsignifikante Reduktion der medianen Anfallshäufigkeit für alle Dosierungen (gepoolt) kann gezeigt werden. Das Ergebnis findet sich auch bei der Betrachtung der gepoolten Dosierungen und der einzelnen Studien wieder.	Konnte im indirekten Vergleich nicht betrachtet werden.	Erhebliche Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen durch die Gabe von Perampanel.
Mediane und	Deutliche mediane	Die mediane Reduktion	Ergebnisse der einzelnen	Ergebnisse der Subgruppen-	Konnte im	Erhebliche

mittlere Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage (Doppelblind-Phase)	Reduktion der Anfälle um -67,67% gegenüber Baseline; mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für Perampanel -30,63% [95%-KI: -52,65; -8,96] (p=0,0017).	gegenüber Baseline liegt zwischen -60,11% und -75,54%; mediane Differenz zur gepoolten Placebo-Gruppe beträgt für Perampanel in allen Dosierungen signifikant oder tendenziell zwischen -23,65% und -35,19%.	Studien sind konsistent mit den Ergebnissen der gepoolten Dosierungen: Eine tendenzielle oder signifikante mediane Differenz zu Placebo zwischen -9,16% und -74,46%.	Analyse sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation: Eine hochsignifikante Reduktion der medianen Anfallshäufigkeit für alle Dosierungen (gepoolt) kann gezeigt werden. Das Ergebnis findet sich auch bei der Betrachtung der gepoolten Dosierungen und der einzelnen Studien wieder.	indirekten Vergleich nicht betrachtet werden.	Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen durch die Gabe von Perampanel.
Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen (Erhaltungs-Phase)	5 Patienten in der gepoolten Perampanel-Gruppe erreichten Anfallsfreiheit .	2 der 5 Patienten entstammen der 8mg/Tag Perampanel-Gruppe, 3 Patienten der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe.	Bezüglich der Konsistenz kann keine Aussage getroffen werden, da einzig in der Perampanel-Gruppe Patienten auftraten, die Anfallsfreiheit erreichten.	In der Gesamtpopulation erreicht der Unterschied zwischen Perampanel und Placebo ein signifikantes Ausmaß, sowohl bei der Betrachtung aller gepoolten wirksamen Dosierungen von Perampanel gemeinsam, als auch je Dosierung.	Konnte im indirekten Vergleich nicht betrachtet werden.	Nicht quantifizierbare Erhöhung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten.
Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer: Responder-Rate						
Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen	Eine statistisch signifikant höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Placebo: 2,18 [95%-KI: 1,36; 3,49] (p=0,0004).	Für alle Dosierungen kann eine statistisch signifikant höhere Responder-Rate gezeigt werden. RR zu Placebo liegt zwischen 2,03 und 2,11.	Ergebnisse der einzelnen Studien sind konsistent mit den Ergebnissen der gepoolten Dosierungen: Eine signifikant oder tendenziell höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Placebo liegt zwischen 1,38 und 3,56.	Ergebnisse der Subgruppen-Analyse sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation: Eine hochsignifikant höhere Responder-Rate kann für alle Dosierungen (gepoolt) gezeigt werden. Das Ergebnis findet sich auch bei der Betrachtung der gepoolten Dosierungen und der Mehrzahl der einzelnen	Im indirekten Vergleich legen die Schätzer, sowohl beim für Heterogenität korrigierten als auch beim nicht korrigierten Vergleich, eine Überlegenheit von Perampanel gegenüber	Erheblich höhere Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs durch die Gabe von Perampanel.

fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))				Studien wieder.	Lamotrigin nahe. Anhand der 95% KIs kann der Vorteil jedoch nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden. RR 1,60 [95%-KI: 0,69; 3,76] und RR 1,95 [95%-KI: 0,77; 5,07]	
Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	Eine statistisch signifikant höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Plazebo: 2,31 [95%-KI: 1,47; 3,63] (p<0,0001).	Eine statistisch signifikant, höhere Responder-Rate kann für alle Dosierungen gezeigt werden. RR zu Plazebo liegt zwischen 1,92 und 2,44.	Ergebnisse der einzelnen Studien sind konsistent mit den Ergebnissen der gepoolten Dosierungen: Eine signifikant oder tendenziell höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Plazebo liegt zwischen 1,92 und 3,29.	Ergebnisse der Subgruppen-Analyse sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation: Eine hochsignifikant höhere Responder-Rate kann für alle Dosierungen (gepoolt) gezeigt werden. Das Ergebnis findet sich auch bei der Betrachtung der gepoolten Dosierungen und der Mehrzahl der einzelnen Studien wieder.	Konnte im indirekten Vergleich nicht betrachtet werden.	Erheblich höhere Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen durch die Gabe von Perampanel.
Responder-Rate bei sekundär	Eine statistisch signifikant höhere	Eine statistisch signifikant, höhere	Ergebnisse der einzelnen Studien sind konsistent	Ergebnisse der Subgruppen-Analyse sind konsistent mit	Konnte im indirekten	Erheblich höhere Responder-Rate

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Plazebo: 1,80 [95%-KI: 1,14; 285] (p=0,0053).	Responder-Rate kann für die Mehrzahl der Dosierungen gezeigt werden. RR zu Plazebo liegt zwischen 1,65 und 2,05.	mit den Ergebnissen der gepoolten Dosierungen: Eine signifikant oder tendenziell höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Plazebo liegt zwischen 1,19 und 4,67.	den Ergebnissen der Gesamtpopulation: Eine hochsignifikant höhere Responder-Rate kann für die Mehrzahl der Dosierungen (gepoolt) gezeigt werden. Das Ergebnis findet sich auch bei der Betrachtung der gepoolten Dosierungen und der Mehrzahl der einzelnen Studien wieder.	Vergleich nicht betrachtet werden.	bei sekundär generalisierten Anfällen durch die Gabe von Perampanel.
75%-Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 75\%$ (Erhaltungs-Phase))	Eine statistisch signifikant höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Plazebo: 5,79 [95%-KI: 1,83; 18,37] (P=0,0002).	Eine statistisch signifikant, höhere Responder-Rate kann für alle Dosierungen gezeigt werden. RR zu Plazebo liegt zwischen 5,60 und 6,28.	Ergebnisse der einzelnen Studien sind konsistent mit den Ergebnissen der gepoolten Dosierungen: Eine signifikant oder tendenziell höhere Responder-Rate kann gezeigt werden. RR zu Plazebo liegt zwischen 3,52 und 12,96.	Ergebnisse der Subgruppen-Analyse sind konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation: Eine hochsignifikant höhere Responder-Rate kann für alle Dosierungen (gepoolt) gezeigt werden. Das Ergebnis findet sich auch bei der Betrachtung der gepoolten Dosierungen und der Mehrzahl der einzelnen Studien wieder.	Konnte im indirekten Vergleich nicht betrachtet werden.	Erheblich höhere 75%-Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs durch die Gabe von Perampanel.
Verbesserung der Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
QOLIE-31-P (Patientengewichteter Fragebogen)	Aus der Betrachtung der prozentuale Veränderung des QOLIE Score bei Responder, die einen Baseline QOLIE-Gesamtscore von weniger als 50 aufweisen, kann für die Gesamtpopulation eine statistisch signifikante prozentuale Verbesserung in den Kategorien „Lebensqualität insgesamt“ (3,3%), „Sorge wegen			Konnte im indirekten Vergleich nicht		Erhebliche Steigerung der gesundheitsbezog

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten)	der Anfälle“ (10,3%), „geistigen Aktivität“ (5,3%), „Gefühlszustand“ (5,3%), „tägliche Aktivitäten“ (7,0%), „Energie (Müdigkeit)“ (8,4%) und „Auswirkungen des Medikaments“ (11,6%) festgestellt und eine Verbesserung der Lebensqualität für diese Patienten abgeleitet werden. Bei der Betrachtung der Lamotrigin-Subpopulation kann für die Patienten mit einer Anfallsreduktion von $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ vor allem in den Kategorien „Sorgen wegen der Anfälle“ und „Auswirkungen des Medikaments“ eine Verbesserung der Lebensqualität für Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu Patienten, die zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie Plazebo erhielten, abgeleitet werden.			betrachtet werden.	enen Lebensqualität durch die Gabe von Perampanel.	
Mortalität: Verlängerung des Gesamtüberlebens						
Gesamtmortalität	Es traten im Rahmen der Doppelblind-Phase der pivotalen Zulassungsstudien unter der Perampanel keine Todesfälle auf.			Konnte im indirekten Vergleich nicht betrachtet werden.		
Verringerung der Nebenwirkungen						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	UEs scheinen in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt. RR=1,11; [95%-KI: 0,97; 1,27].	UEs scheinen bei der Betrachtung der gepoolten 4mg/Tag Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt Für 8mg/Tag und 12mg/Tag Perampanel scheint eine leichte Häufung erkennbar zu sein.	Die Ergebnisse der Betrachtung der gepoolten Dosierungen sind inkonsistent zu den Ergebnissen der einzelnen Studien. Außer für 8mg Perampanel aus Studie 306 scheint kein Unterschied zwischen der Perampanel-Gruppe und der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt zu bestehen.	Die Ergebnisse für die gepoolten Dosierungen für die Gesamtpopulation sind mit den Ergebnissen der Subpopulation vergleichbar.	Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den indirekten Vergleich ist aufgrund der damit verbundenen Alphafehler-Kumulierung nicht angebracht.	Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie ist günstig.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	SUEs scheinen in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten, als in der	SUEs scheinen bei der Betrachtung der gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht	SUEs scheinen unter Perampanel in den einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten als	SUEs scheinen in der Gesamtpopulation weder unter Perampanel in den einzelnen Studien, noch bei	Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den	Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als

	Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt. RR=1,78; [95%-KI: 0,51; 6,17].	häufiger aufzutreten als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt.	in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt.	gepoolter Betrachtung häufiger aufzutreten, als in der dazugehörigen Placebo-Gruppe.	indirekten Vergleich ist aufgrund der damit verbundenen Alphafehler-Kumulierung nicht angebracht.	Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie ist günstig.
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten	Die Ergebnisse für UEs, die zu Studienabbrüchen führten, sprechen für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit bei Patienten unter Perampanel im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe.. RR=3,55; [95%-KI: 1,09; 11,56].	UEs, die zu Studienabbrüchen führten scheinen bei der Betrachtung der gepoolten Perampanel-Gruppe häufiger in der 12mg/Tag Gruppe aufzutreten, aber nicht in der 4mg/Tag und 8mg/Tag Gruppe als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt.	UEs, die zu Studienabbrüchen führten scheinen unter Perampanel nur für 12mg/Tag Perampanel in Studie 305 häufiger aufzutreten als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt.	Die Betrachtung der Gesamtpopulation spiegelt die Ergebnisse der Lamotrigin-Subpopulation wieder.	Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den indirekten Vergleich ist aufgrund der damit verbundenen Alphafehler-Kumulierung nicht angebracht.	Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie ist günstig.
Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag	Das UE Hautausschlag trat nur in der Perampanel-Gruppe bei einzelnen Patienten (N=4) auf. RR konnte nicht	Das UE Hautausschlag trat nur unter Perampanel bei einzelnen Patienten auf. RR konnte nicht	Das UE Hautausschlag trat nur unter Perampanel bei einzelnen Patienten auf RR konnte nicht berechnet werden.	Das UE Hautausschlag scheint in der Gesamtpopulation weder unter Perampanel in den einzelnen Studien noch bei gepoolter Betrachtung häufiger aufzutreten als in	Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den indirekten Vergleich ist aufgrund der	Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein bis zwei

	berechnet werden.	berechnet werden.		der dazugehörigen Plazebo-Gruppe. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe 1,55 [95%-KI: 0,66; 3,61].	damit verbundenen Alphafehler-Kumulierung nicht angebracht.	weitere AEDs enthaltenden Basistherapie ist günstig.
Unerwünschte Ereignisse: Schwindel	Das UE Schwindel scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt. RR = 3,37; [95%-KI: 1,81; 6,83]. Der überwiegende Anteil der Fälle war jedoch von leichtem oder moderatem Schweregrad und führte nicht zu einem Studienabbruch.	Das UE Schwindel scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen häufiger in der 12mg/Tag und 8mg/Tag, aber nicht in der 4mg/Tag Dosierung aufzutreten als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt.	Das UE Schwindel scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien teilweise häufiger aufzutreten als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt.	Das UE Schwindel scheint auch in der Gesamtpopulation sowohl unter Perampanel im Großteil der einzelnen Studien als auch bei der gepoolten Betrachtung häufiger aufzutreten als in den dazugehörigen Plazebo-Gruppen.	Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den indirekten Vergleich ist aufgrund der damit verbundenen Alphafehler-Kumulierung nicht angebracht.	Das UE Schwindel scheint unter Perampanel häufiger aufzutreten als unter einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie.
Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz	Das UE Somnolenz scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe häufiger auf als in der Gruppe, die ausschließlich	Das UE Somnolenz scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen häufiger in der 12mg/Tag und 8mg/Tag Dosierung	Das UE Somnolenz scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die	Das UE Somnolenz scheint auch in der Gesamtpopulation sowohl unter Perampanel im Großteil der einzelnen Studien als auch bei der	Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den indirekten Vergleich ist	Das UE Somnolenz scheint unter Perampanel häufiger aufzutreten als

	<p>Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt.</p> <p>RR=2,89; [95%-KI: 1,26; 6,63].</p> <p>Der überwiegende Anteil der Fälle war jedoch von leichtem oder moderatem Schweregrad und führte nicht zu einem Studienabbruch.</p>	<p>aufzutreten als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt.</p>	<p>ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt.</p>	<p>gepoolten Betrachtung häufiger aufzutreten als in den dazugehörigen Placebo-Gruppen.</p>	<p>aufgrund der damit verbundenen Alphafehler-Kumulierung nicht angebracht.</p>	<p>unter einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie.</p>
<p>Unerwünschte Ereignisse: Ataxie</p>	<p>Das UE Ataxie trat nur in der Perampanel Gruppe bei wenigen Patienten (N=12) auf.</p> <p>RR konnte nicht berechnet werden.</p>	<p>Das UE Ataxie trat nur unter Perampanel bei wenigen Patienten auf.</p> <p>RR konnte nicht berechnet werden.</p>	<p>Das UE Ataxie trat nur unter Perampanel bei wenigen auf.</p> <p>RR konnte nicht berechnet werden.</p>	<p>Das UE Ataxie trat nur unter Perampanel bei wenigen Patienten. Das Ergebnis findet sich auch bei der Betrachtung der gepoolten Dosierungen der einzelnen Studien wieder.</p> <p>RR konnte nicht berechnet werden.</p>	<p>Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den indirekten Vergleich ist aufgrund der damit verbundenen Alphafehler-Kumulierung nicht angebracht.</p>	<p>Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie ist günstig.</p>
<p>Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit</p>	<p>Das UE Übelkeit scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten, als in der</p>	<p>Das UE Übelkeit scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht häufiger aufzutreten,</p>	<p>Das UE Übelkeit scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die</p>	<p>Das UE Übelkeit scheint in der Gesamtpopulation weder unter Perampanel in den einzelnen Studien noch bei gepoolter Betrachtung</p>	<p>Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den indirekten</p>	<p>Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie zu</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt. RR=0,95; [95%-KI: 0,40; 2,27].	als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt.	ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt.	häufiger aufzutreten als in der dazugehörigen Placebo-Gruppe. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe 1,29 [95%-KI: 0,78; 2,14].	Vergleich ist aufgrund der damit verbundenen Alphafehler-Kumulierung nicht angebracht.	einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie ist günstig.
Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen	Das UE Erbrechen scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt. RR=1,33; [95%-KI: 0,44; 4,04].	Das UE Erbrechen scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt.	Das UE Erbrechen scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt.	Das UE Erbrechen scheint in der Gesamtpopulation weder unter Perampanel in den einzelnen Studien noch bei gepoolter Betrachtung häufiger aufzutreten als in der dazugehörigen Placebo-Gruppe. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe 0,96[95%-KI: 0,52; 1,78].	Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den indirekten Vergleich ist aufgrund der damit verbundenen Alphafehler-Kumulierung nicht angebracht.	Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie ist günstig.
Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen	Das UE Kopfschmerzen scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als	Das UE Kopfschmerzen scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als	Das UE Kopfschmerzen scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und	Das UE Kopfschmerzen scheint in der Gesamtpopulation weder unter Perampanel in den einzelnen Studien, noch bei gepoolter Betrachtung häufiger aufzutreten als in der dazugehörigen Placebo-Gruppe.	Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den indirekten Vergleich ist aufgrund der damit verbundenen Alphafehler-	Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie ist

	Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt. RR=1,22; [95%-KI: 0,65; 2,28]	Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt.	zusätzlich Plazebo erhielt.	RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe 1,22 [95%-KI: 0,65; 2,28].	Kumulierung nicht angebracht.	günstig.
Unerwünschte Ereignisse: Diplopie	Das UE Diplopie scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt. RR=1,78 [95%-KI: 0,20; 15,72].	Das UE Diplopie scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt.	Das UE Diplopie scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt.	Das UE Diplopie scheint in der Gesamtpopulation in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der Plazebo-Gruppe. In der Betrachtung der gepoolten 12mg/Tag Perampanel Dosierung kann ein erhöhtes Auftreten gegenüber Plazebo vermutet werden. Das Ergebnis wird aber nicht durch die Betrachtung der einzelnen Studien unterstützt. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe 2,06 [95%-KI: 0,69; 6,13].	Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den indirekten Vergleich ist aufgrund der damit verbundenen Alphafehler-Kumulierung nicht angebracht.	Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie ist günstig.
Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen	Das UE Verschwommensehen trat nur in der Perampanel-Gruppe bei wenigen Patienten (N=10) auf. RR konnte nicht berechnet werden.	Das UE Verschwommensehen trat nur in der Perampanel-Gruppe bei wenigen Patienten auf. RR konnte nicht berechnet werden.	Das UE Verschwommensehen trat nur in der Perampanel-Gruppe bei wenigen Patienten auf.	Das UE Verschwommensehen scheint in der Gesamtpopulation in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der Plazebo-Gruppe. In der Betrachtung der gepoolten 12mg/Tag Perampanel	Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den indirekten Vergleich ist aufgrund der damit verbundenen Alphafehler-	Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie ist

				Dosierung kann ein erhöhtes Auftreten gegenüber Placebo vermutet werden, Das Ergebnis wird aber nicht durch die Betrachtung der einzelnen Studien unterstützt.	Kumulierung nicht angebracht.	günstig.
Unerwünschte Ereignisse: Stürze	Das UE Stürze scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt. RR= 1,04; [95%-KI: 0,41; 2,63].	Das UE Stürze scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt.	Das UE Stürze scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Placebo erhielt.	Das UE Stürze scheint in der Gesamtpopulation in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten, als in der Placebo-Gruppe. In der Betrachtung der gepoolten 12mg/Tag Perampanel Dosierung kann ein erhöhtes Auftreten gegenüber Placebo vermutet werden, Das Ergebnis wird aber nicht durch die Betrachtung der einzelnen Studien unterstützt. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe 1,75 [95%-KI: 1,00; 3,06].	Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den indirekten Vergleich ist aufgrund der damit verbundenen Alphafehler-Kumulierung nicht angebracht.	Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie ist günstig.
Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich	Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich	Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis	Das UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten scheint in der Gesamtpopulation weder unter Perampanel in den einzelnen Studien, noch bei gepoolter Betrachtung häufiger aufzutreten als in der dazugehörigen Placebo-	Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den indirekten Vergleich ist aufgrund der damit verbundenen	Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt. RR= 0,44; [95%-KI: 0,03; 7,04].	Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt.	zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt.	Gruppe. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe 0,26 [95%-KI: 0,02; 2,83].	Alphafehler-Kumulierung nicht angebracht.	Basistherapie ist günstig.
Unerwünschte Ereignisse: Aggression	Das UE Aggression scheint in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt. RR= 0,89; [95%-KI: 0,08; 9,70].	Das UE Aggression scheint unter den gepoolten Perampanel-Dosierungen nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt.	Das UE Aggression scheint unter Perampanel in den einzelnen Studien nicht häufiger aufzutreten, als in der Gruppe, die ausschließlich Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhielt.	Das UE Aggression scheint in der Gesamtpopulation in der gepoolten Perampanel-Gruppe nicht häufiger aufzutreten als in der Plazebo-Gruppe. In der Betrachtung der gepoolten 12mg/Tag Perampanel Dosierung kann ein erhöhtes Auftreten gegenüber Plazebo vermutet werden. Das Ergebnis wird aber nicht durch die Betrachtung der einzelnen Studien unterstützt. RR für die gepoolte Perampanel-Gruppe 4,12 [95%-KI: 0,95; 17,84].	Das Aufnehmen von Sicherheitsparametern in den indirekten Vergleich ist aufgrund der damit verbundenen Alphafehler-Kumulierung nicht angebracht.	Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie zu einer Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie ist günstig.

RR: Relatives Risiko; QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire; AEDs: engl. Antiepileptic Drugs; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UEs: Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; KI: Konfidenzintervall

Es wurden zur Beurteilung des patientenrelevanten Endpunktes der Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer acht Endpunkte aus den beiden Überkategorien „mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit“, der von der FDA geforderte primäre Endpunkt bei Studien zur Zusatztherapie bei Epilepsiepatienten, und „Responder-Rate“, der von der EMA geforderte primäre Endpunkt bei Studien zur Zusatztherapie bei Epilepsiepatienten, betrachtet.

In beiden Kategorien wurde die Wirksamkeit von Perampanel besonders auch bei schwereren Anfallsformen (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle) betrachtet. Darüberhinaus wurden über die 75% Responder-Rate und der Anteil anfallsfreier Patienten als Abbild klinisch besonders relevanter Reduktion der Anfallshäufigkeit betrachtet. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 hinreichend dargelegt, ist die Verminderung der Anfallshäufigkeit, auch unter Berücksichtigung der Schwere der Anfälle von besonderem therapeutischem Interesse.

Für die mediane und mittlere prozentuale Reduktion der Gesamthäufigkeit von allen Anfällen fokalen Ursprungs sowie der komplex-fokalen Anfälle und der sekundär generalisierten Anfälle und der alleinigen Betrachtung der sekundär generalisierten Anfälle, konnte eine erhebliche Reduktion der Anfallshäufigkeit für Patienten, die Perampanel als Zusatz zu einer Basistherapie, die Lamotrigin und ein bis zwei weitere AEDs enthält, nachgewiesen werden. Der Effekt ist konsistent sowohl bei der Betrachtung der gepoolten Dosierungen, als auch bei der Betrachtung der Dosierungen in den einzelnen Studien, wobei er dort aufgrund der geringen Größe der post-hoc Subgruppe das statistische Signifikanzniveau, besonders für die schwereren und selteneren Anfälle, gelegentlich verfehlt. Die Betrachtung der signifikanten gepoolten Analyse und der Vergleich zu den Analysen der Gesamtpopulation bilden einen schlüssigen Nachweis für die beobachteten Reduktionen der Anfälle. Die Ergebnissicherheit kann daher als hoch betrachtet werden.

Bei der Betrachtung der Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs sowie bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen und der alleinigen Betrachtung von sekundär generalisierten Anfällen, kann eine beträchtliche (Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen) bis erhebliche Erhöhung der Responder-Rate beobachtet werden. Wie auch bei der Betrachtung der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen ist Ergebnissicherheit durch die Konsistenz mit den Ergebnissen der gepoolten Dosierungen, der Ergebnisse der einzelnen Studien und der Ergebnisse der Gesamtpopulation als sehr hoch anzusehen. Die Aussagekraft der indirekten Analyse ist aufgrund der großen Heterogenität und dem zeitlichen Abstand zwischen der P42-05 und den pivotalen Zulassungsstudien für Perampanel als geringer anzusehen als die Aussagekraft der Subgruppenanalyse. Dennoch bestätigt der indirekte Vergleich mit den Daten für Lamotrigin als Zusatztherapie aus Matsuo et al 1993 (Matsuo et al. 1993) die Aussagen, die auch schon anhand der post-hoc Subgruppenanalyse getroffen wurden.

Die Ergebnisse der Betrachtung der 75%-Responder-Rate ergab eine weitere eindeutige, erhebliche Erhöhung der Responder-Rate für Patienten unter Perampanel als Zusatztherapie.

Da keine Patienten, die ausschließlich die Basistherapie aus Lamotrigin und einem oder zwei weiteren AEDs erhalten haben, Anfallsfreiheit erreichten, war die statistische Auswertung des Endpunktes erschwert. Das Auftreten von Anfallsfreiheit in den Perampanel-Gruppen der post-hoc Subgruppenanalyse stellt einen insgesamt zwar seltenen, aber im Falle des Auftretens überaus bedeutenden Zusatznutzen für den Patienten, der Anfallsfreiheit erreicht, dar. Daher läßt sich das Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen, für die gesamte Patientenpopulation nicht quantifizieren. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass bei der Betrachtung der Gesamtpopulation in den gepoolten Analysen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Perampanel und Anfallsfreiheit festgestellt werden konnte.

Insgesamt konnte für den patientenrelevanten therapeutischen Effekt „Verbesserung des Gesundheitszustandes“ ein erheblicher Zusatznutzen für Perampanel als Zusatztherapie festgestellt werden, eindeutig belegt durch acht patientenrelevante Endpunkte zur Anfallshäufigkeit und Anfallsschwere.

Durch die Analyse der prozentualen Veränderung der Lebensqualität bei Respondern, die einen Baseline QOLIE-Gesamtscore von weniger als 50 aufweisen, kann schlüssig dargelegt werden, dass besonders Patienten, die therapierefraktär sind, durch eine neue, wirksame Behandlung an Lebensqualität hinzugewinnen. Es liegt ein positiver Effekt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Auswertung der sieben Kategorien des epilepsiespezifischen Fragebogens QOLIE-31-P vor.

Das Verträglichkeitsprofil von Perampanel als Zusatztherapie zu einer Basistherapie, die Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthält, ist als günstig einzustufen. Dafür spricht in erster Linie die geringe Rate an SUEs. Bezüglich des Auftretens von SUEs kann Perampanel weder in der post-hoc Subgruppenanalyse, noch in der Analyse der gesamten Studienpopulation, statistisch von Placebo unterschieden werden. Des Weiteren ist auch die Rate an UEs insgesamt unter Perampanel als Zusatztherapie im Vergleich zu der Gruppe, die ausschließlich die Basistherapie erhalten hat relativ niedrig, für die gepoolte Analyse aller wirksamen Dosierungen liegt die Vermutung nahe, dass kein Unterschied festzustellen ist. Auch bei der Betrachtung der UEs, die zu einem Studienabbruch führten, ist die Verträglichkeit von Perampanel als günstig einzustufen, lediglich die Daten für alle gepoolten wirksamen Dosierungen und für die gepoolte 12mg Dosierung von Perampanel sprechen für eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Studienabbrüchen zwischen Perampanel und Placebo. Im Falle der häufigsten unter Perampanel auftretenden UEs, Schwindel und Somnolenz, konnte schlüssig dargelegt werden, dass beide UEs in der Mehrzahl der Fälle als leicht oder moderat eingestuft wurden und selten zu Therapieabbrüchen führten. Dies wird auch konsistent durch die Ergebnisse der Analyse der gesamten Studienpopulation bestätigt.

Bei der Betrachtung einzelner UEs fielen nur Schwindel und Somnolenz besonders auf. Für alle anderen UEs sprechen die Ergebnisse zumeist für eine nicht unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten bei Patienten mit Perampanel als Zusatztheapie zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie im Vergleich zu

Patienten, die ausschließlich Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs als Basistherapie und zusätzlich Plazebo erhalten haben.

Dies gilt auch für die drei Kategorien, für die ein besonderer Warnhinweis besteht. Weder für Stürze oder für Aggression oder für suizidale Gedanken und suizidales Verhalten konnten bei der Betrachtung der post-hoc Subgruppe eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der jeweiligen UE bei Patienten die Perampanel zusätzlich zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten im Vergleich zu Patienten die Plazebo zusätzlich zu einer Lamotrigin und ein oder zwei weitere AEDs enthaltenden Basistherapie erhielten, gezeigt werden.

In der Zusammenschau von UEs, SUEs und UEs, die zum Studienabbruch führten, sowie einzelne betrachtete UEs ergibt sich, dass Perampanel als Zusatztherapie die Nebenwirkungslast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht maßgeblich erhöht und als sehr verträglich angesehen werden kann.

Damit ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie ein Zusatznutzen zum einen aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit – insbesondere der schwereren Anfälle (komplex-fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle) und zum anderen einer Verbesserung der Lebensqualität, ohne die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schmälert.

Auf Grundlage dieser Einschätzung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei Anfällen fokalen Ursprungs mit und ohne sekundäre Generalisierung als erheblich bewertet.

4.4.3. Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-245: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Epilepsiepatienten (≥ 12 Jahre), die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden.	Erheblicher Zusatznutzen

4.4.4. Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Es handelt sich nicht um ein Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-246: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5. Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1. Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegt keine direkte Vergleichsstudie zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Perampanel) und der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lamotrigin) vor. Der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel kann daher nur über eine post-hoc Analyse der pivotalen Zulassungsstudien und einen indirekten Vergleich erfolgen. Diese Bewertung erfolgte im Rahmen des Dossiers in folgenden zwei Schritten:

- a. Post-hoc Analyse der pivotalen Zulassungsstudien: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perampanel als Zusatz zu einer Lamotrigin enthaltenden Basistherapie wird über eine post-hoc Analyse einer Teilpopulation der pivotalen Zulassungsstudien betrachtet. Die Basistherapie muss in diesem Fall Lamotrigin und ein oder zwei zugelassene AEDs in stabiler Dosierung umfassen, wobei nur eines der weiteren AEDs eine induzierende Substanz sein darf. Patienten, die entweder Lamotrigin als Monotherapie oder kein Lamotrigin in der Basistherapie erhalten haben, werden in dieser post-hoc Analyse der pivotalen Zulassungsstudien nicht betrachtet.
- b. Indirekter Vergleich: Die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie wird in einem indirekten Vergleich der Wirksamkeit von Lamotrigin als

Zusatztherapie gegenübergestellt. Die Basistherapie kann dabei Lamotrigin und bis zu zwei zugelassene AEDs in stabiler Dosierung umfassen, wobei nur ein AED eine induzierende Substanz sein darf. Die Daten zu Lamotrigin entstammen einer bibliographischen Literaturrecherche (siehe Abschnitt 4.2.3). Der indirekte Vergleich wird dabei über Plazebo als gemeinsamen Komparator durchgeführt.

Die post-hoc Subgruppenanalyse hat dabei einen höheren methodischen Stellenwert, da in diesem Fall die Heterogenität in der Studienpopulation, welche den indirekten Vergleich erschwert, umgangen werden kann.

Das Matsuo et al 1993 und Smith et al 1993 fast zwei Dekaden vor den pivotalen Zulassungsstudien für Perampanel durchgeführt wurden, spiegelt sich in den stark abweichenden Studienpopulationen und den unterschiedlichen AEDs in der Basistherapie wieder, die im Falle der pivotalen Zulassungsstudien für Perampanel durch die Verfügbarkeit von neueren und wirksameren AEDs gekennzeichnet ist.

4.5.2. Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurden weder nicht randomisierte vergleichende Studien noch weitere Untersuchungen durchgeführt.

4.5.3. Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Es wurden keine nicht-patienten relevante Endpunkte untersucht.

4.5.4. Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Es wurden keine Surrogatendpunkte untersucht.

4.6. Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Tabelle 4-247: Liste der eingeschlossenen Studien und zugehöriger Datenquellen

Studie	verfügbare Datenquellen ^a		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Zu bewertendes Arzneimittel Perampanel			
Studie 304	ja (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011a)	ja (clinicaltrials.gov 2011d; International Clinical Trials Registry Platform 2011d)	nein
Studie 305	ja (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011b)	ja (clinicaltrials.gov 2011e; International Clinical Trials Registry Platform 2011e)	nein
Studie 306	ja (Eisai Inc. und Eisai Limited 2011c)	ja (clinicaltrials.gov 2011c; International Clinical Trials Registry Platform 2011c)	ja (Krauss et al. 2012)
Zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin			
P42-05	nein	ja (GlaxoSmithKline 2005)	ja (Matsuo et al. 1993)
nicht identifizierbar	nein	nein	ja (Smith et al. 1993)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>			

4.7. Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Arzimanoglou, A., Ben-Menachem, E., Cramer, J., Glauser, T., Seeruthun, R., Harrison, M. The evolution of antiepileptic drug development and regulation. *Epileptic Disord.*, 2010; 12, (1) 3-15.
2. Baker, G.A., Jacoby, A., Buck, D., Stalgis, C., Monnet, D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*, 1997; 38, (3) 353-362.
3. Bazil, C.W. Comprehensive care of the epilepsy patient--control, comorbidity, and cost. *Epilepsia*, 2004; 45 Suppl 6, 3-12.
4. Ben-Menachem, E. Strategy for utilization of new antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*, 2008; 21, (2) 167-172.
5. Beran, R.G., Berkovic, S.F., Black, A.B., Danta, G., Hiersemenzel, R., Schapel, G.J., Vajda, F.J. Efficacy and safety of levetiracetam 1000-3000 mg/day in patients with refractory partial-onset seizures: a multicenter, open-label single-arm study. *Epilepsy Res.*, 2005; 63, (1) 1-9.
6. Betts, T., Yarrow, H., Greenhill, L., Barrett, M. Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic-a one year follow up study. *Seizure.*, 2003; 12, (3) 136-140.
7. Boon, P., Engelborghs, S., Hauman, H., Jansen, A., Lagae, L., Legros, B., Ossemann, M., Sadzot, B., Urbain, E., van, R.K. Recommendations for the treatment of epilepsies in general practice in Belgium. *Acta Neurol Belg.*, 2008; 108, (4) 118-130.
8. Brodie, M.J., Elder, A.T., Kwan, P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol*, 2009; 8, (11) 1019-1030.
9. Bucher, H.C., Guyatt, G.H., Griffith, L.E., Walter, S.D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.*, 1997; 50, (6) 683-691.
10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II (Data on file). 2011.
11. Chaytor, N., Ciechanowski, P., Miller, J.W., Fraser, R., Russo, J., Unutzer, J., Gilliam, F. Long-term outcomes from the PEARLS randomized trial for the treatment of depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2011; 20, (3) 545-549.

12. Chung, S., Sperling, M.R., Biton, V., Krauss, G., Hebert, D., Rudd, G.D., Doty, P. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2010; 51, (6) 958-967.
13. clinicaltrials.gov. A Study of the Efficacy and Safety of Topiramate as add-on Therapy in the Treatment of Epilepsy Patients With Difficult to Treat, Partial-onset Seizures. 2011a.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00236691?term=NCT00236691&rank=1>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012a).
14. clinicaltrials.gov. A Study of the Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Patients With Difficult to Control Epilepsy. 2011b.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00236730?term=NCT00236730&rank=1>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012b).
15. clinicaltrials.gov. Evaluating Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures. 2011c.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00700310?term=Evaluating+Efficacy+and+Safety+of+E2007+%28Perampanel%29+Given+as+Adjunctive&rank=1>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012c).
16. clinicaltrials.gov. Evaluating the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures. 2011d.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699972?term=Evaluating+the+Efficacy+and+Safety+of+E2007+%28Perampanel%29+Given+as&rank=1>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012d).
17. clinicaltrials.gov. To Evaluate The Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures. 2011e.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699582?term=To+Evaluate+The+Efficacy+and+Safety+of+E2007+%28Perampanel%29+Given+as&rank=1>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012e).
18. clinicaltrials.gov. A Efficacy and Safety Study of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures. 2012a.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01393743>. (Letzter Aufruf am 18.07.2012a).
19. clinicaltrials.gov. A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents. 2012b.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01161524>. (Letzter Aufruf am 10.07.2012b).
20. clinicaltrials.gov. A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial-onset Seizures. 2012c.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01618695>. (Letzter Aufruf am 10.07.2012c).

21. Cramer, J.A., Arrigo, C., Van, H.G., Bromfield, E.B. Comparison between the QOLIE-31 and derived QOLIE-10 in a clinical trial of levetiracetam. *Epilepsy Res.*, 2000; 41, (1) 29-38.
22. Cramer, J.A. und Van, H.G. Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam. *Epilepsy Behav.*, 2003; 4, (2) 118-123.
23. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2008.
http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/1108kap_001.pdf. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
24. Eisai. Source Tables Modul 4 (Data on file). 2012.
25. Eisai Europe Limited. Fachinformation Fycompa® (Stand: Juli 2012) (Data on file). 2012.
26. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-304). Clinical Study Report (Data on file). 2011a.
27. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-305). Clinical Study Report (Data on file). 2011b.
28. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-306). Clinical Study Report (Data on file). 2011c.
29. Eisai Ltd. Perampanel Tablets. Reports of Analyses of Data from More than One Study. Integrated Summary of Efficacy. (Data on file). 2011a.
30. Eisai Ltd. Perampanel Tablets. Reports of Analyses of Data from More than One Study. Integrated Summary of Efficacy. Appendix 1: Tables (Data on file). 2011b.
31. Eisai Ltd. Perampanel Tablets. Reports of Analyses of Data from More than One Study. Integrated Summary of Safety. Appendix 1: Tables (Data on file). 2011c.
32. Eisai Ltd. Summary of ongoing, finished or discontinued studies with perampanel (Data on file). 2012.
33. Elsharkawy, A.E., Thorbecke, R., Ebner, A., May, T.W. Determinants of quality of life in patients with refractory focal epilepsy who were not eligible for surgery or who rejected surgery. *Epilepsy Behav.*, 2012; 24, (2) 249-255.

34. European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on multiplicity issues in clinical trials. 2002.
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003640.pdf. (Letzter Aufruf am 18.07.2012).
35. European Medicines Agency. SCIENTIFIC ADVICE Perampanel (E2007) (Data on file). 2007.
36. European Medicines Agency. Clarification letter Scientific Advice-Perampanel (E2007) in Epilepsy (Data on file). 2008.
37. European Medicines Agency. Clarification letter Scientific Advice. Perampanel (E2007) in Epilepsy (Data on file). 2009.
38. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2010.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
39. Faught, E., Duh, M.S., Weiner, J.R., Guerin, A., Cunnington, M.C. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology*, 2008; 71, (20) 1572-1578.
40. Faught, E., Wilder, B.J., Ramsay, R.E., Reife, R.A., Kramer, L.D., Pledger, G.W., Karim, R.M. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology*, 1996; 46, (6) 1684-1690.
41. Faught, R.E., Weiner, J.R., Guerin, A., Cunnington, M.C., Duh, M.S. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. *Epilepsia*, 2009; 50, (3) 501-509.
42. Ficker, D.M. Sudden unexplained death and injury in epilepsy. *Epilepsia*, 2000; 41 Suppl 2, S7-12.
43. Food and Drug Administration. guidelines for the clinical evaluation of Antiepileptic Drugs (Adults and Children). 1981.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071582.pdf>. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
44. Food and Drug Administration. FDA Response ITT March 2011 (Data on file). 2011.
45. French, J. und Arrigo, C. Rapid onset of action of levetiracetam in refractory epilepsy patients. *Epilepsia*, 2005; 46, (2) 324-326.
46. French, J.A. und Faught, E. Rational polytherapy. *Epilepsia*, 2009; 50 Suppl 8, 63-68.

47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-037, Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber (Data on file). 2012a.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung. 2012b. http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf. (Letzter Aufruf am 24.05.2012b).
49. Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Chadwick, D., Guerreiro, C., Kalviainen, R., Mattson, R., Perucca, E., Tomson, T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2006; 47, (7) 1094-1120.
50. GlaxoSmithKline. A Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-Design, Dose-Response Evaluation of the Safety and Efficacy of Lamotrigine as Add-On Therapy in Epileptic Outpatients with Partial Seizures (P42-05). 2005. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_comp_list.jsp?phase=Phase+3&studyType=All&population=All&marketing=All&compound=lamotrigine. (Letzter Aufruf am 29.06.2012).
51. GlaxoSmithKline. Fachinformation Lamictal®. 2011. www.fachinfo.de. (Letzter Aufruf am 24.11.2011).
52. Harden, C.L., Maroof, D.A., Nikolov, B., Fowler, K., Sperling, M., Liporace, J., Pennell, P., Labar, D., Herzog, A. The effect of seizure severity on quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2007; 11, (2) 208-211.
53. Hesdorffer, D.C., Tomson, T., Benn, E., Sander, J.W., Nilsson, L., Langan, Y., Walczak, T.S., Beghi, E., Brodie, M.J., Hauser, W.A. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia*, 2012; 53, (2) 249-252.
54. Heumann Pharma. Fachinformation Lamotrigin Heumann. 2011. www.fachinfo.de. (Letzter Aufruf am 25.11.2011).
55. Hussein, Z., Ferry, J., Krauss, G. L., Squillacote, D., & Laurenza, A. Demographic factors and concomitant antiepileptic drugs have no effect on the pharmacodynamics of perampanel. Poster presented at the 64th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), New Orleans, Louisiana, USA, 21.-28. April 2012 (Data on file). 2012.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen. 2010. https://www.iqwig.de/download/A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen_V1-1.pdf. (Letzter Aufruf am 23.05.2012).

57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. 2011.
58. International Clinical Trials Registry Platform. A Study of the Efficacy and Safety of Topiramate as add-on Therapy in the Treatment of Epilepsy Patients With Difficult to Treat, Partial-onset Seizures. 2011a. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00236691>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012a).
59. International Clinical Trials Registry Platform. A Study of the Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Patients With Difficult to Control Epilepsy. 2011b. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00236730>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012b).
60. International Clinical Trials Registry Platform. Evaluating Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures. 2011c. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00700310>.
61. International Clinical Trials Registry Platform. Evaluating the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures. 2011d. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00699972>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012d).
62. International Clinical Trials Registry Platform. To Evaluate The Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures. 2011e. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00699582>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012e).
63. International Clinical Trials Registry Platform. A Efficacy and Safety Study of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures. 2012a. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01393743>. (Letzter Aufruf am 18.07.2012a).
64. International Clinical Trials Registry Platform. A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents. 2012b. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01161524>. (Letzter Aufruf am 10.07.2012b).
65. International Clinical Trials Registry Platform. A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial-onset Seizures. 2012c. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01618695>. (Letzter Aufruf am 10.07.2012c).

66. International League Against Epilepsy Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 1981; 22, 489-501.
67. Kline Leidy, N., Rentz, A.M., Grace, E.M. Evaluation Health-Related Quality of Life Outcomes in Clinical Trials of Antiepileptic Drug Therapy. *Epilepsia*, 1998; 39, (9) 965-977.
68. Krauss, G.L., Serratosa, J.M., Villanueva, V., Endziniene, M., Hong, Z., French, J., Yang, H., Squillacote, D., Edwards, H.B., Zhu, J., Laurenza, A. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*, 2012; 78, (18) 1408-1415.
69. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Allen, H.W., Mathern, G., Moshe, S.L., Perucca, E., Wiebe, S., French, J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010; 51, (6) 1069-1077.
70. Lyseng-Williamson, K.A. Levetiracetam. A Review of its Use in Epilepsy. *Drugs*, 2011; 71, (4) 489-514.
71. Matsuo, F., Bergen, D., Faught, E., Messenheimer, J.A., Dren, A.T., Rudd, G.D., Lineberry, C.G. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology*, 1993; 43, (11) 2284-2291.
72. Mohanraj, R. und Brodie, M.J. Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. *Seizure.*, 2003; 12, (7) 413-443.
73. Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K.F., Montori, V., Gotzsche, P.C., Devereaux, P.J., Elbourne, D., Egger, M., Altman, D.G. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol.*, 2010; 63, (8) e1-37.
74. National Clinical Guideline Centre. The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Final. Methods, evidence and recommendations. 2012.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12108/56847/56847.pdf>. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
75. Nei, M. und Bagla, R. Seizure-related injury and death. *Curr.Neurol Neurosci.Rep.*, 2007; 7, (4) 335-341.
76. Perucca, E., Beghi, E., Dulac, O., Shorvon, S., Tomson, T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res.*, 2000; 41, (2) 107-139.
77. Privitera, M., Fincham, R., Penry, J., Reife, R., Kramer, L., Pledger, G., Karim, R. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology*, 1996; 46, (6) 1678-1683.

78. R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag. Double-Blind Parallel Comparison of Three Doses of Topiramate (RWJ-17021-000) (Low to Mid Range) and Placebo in Refractory Partial Epilepsy (Protocol CR005458). 2012a. http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR005458_CSR.pdf. (Letzter Aufruf am 29.06.2012a).
79. R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag. Double-Blind Parallel Comparison of Three Doses of Topiramate (RWJ-17021-000) (Mid to High Range) and Placebo in Refractory Partial Epilepsy (Protocol CR005452). 2012b. http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR005452_CSR.pdf. (Letzter Aufruf am 29.06.2012b).
80. Ross Entwistle ClinPhone. Project Requirements Specification Biostatistical Addendum (Data on file). 2007.
81. Ryvlin, P., Cucherat, M., Rheims, S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol*, 2011; 10, (11) 961-968.
82. Schöttker, B., Luhmann, D., Boukhemair, D., Raspe, H. Indirect comparisons of therapeutic interventions. *GMS.Health Technol.Assess.*, 2009; 5, Doc09.
83. Schulz, K.F., Altman, D.G., Moher, D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 2010; 340, c332.
84. Smith, D., Baker, G., Davies, G., Dewey, M., Chadwick, D.W. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*, 1993; 34, (2) 312-322.
85. Sperling, M.R. The consequences of uncontrolled epilepsy. *CNS.Spectr.*, 2004; 9, (2) 98-101-106-109.
86. St.Louis, E.K. Truly "rational" polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug load, and adverse effects. *Curr.Neuropharmacol.*, 2009; 7, (2) 96-105.
87. Taylor, R.S., Sander, J.W., Taylor, R.J., Baker, G.A. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*, 2011; 52, (12) 2168-2180.
88. Theodore, W.H., Spencer, S.S., Wiebe, S., Langfitt, J.T., Ali, A., Shafer, P.O., Berg, A.T., Vickrey, B.G. Epilepsy in North America: A Report Prepared under the Auspices of the Global Campaign against Epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League against Epilepsy, and the World Health Organization. *Epilepsia*, 2006; 47, (10) 1700-1722.
89. Uthman, B.M., Bazil, C.W., Beydoun, A., Schulze-Bonhage, A., Benabou, R., Whalen, E., Emir, B., Griesing, T., Leon, T. Long-term add-on pregabalin treatment in patients with partial-onset epilepsy: pooled analysis of open-label clinical trials. *Epilepsia*, 2010; 51, (6) 968-978.

90. Vind, K. von Neumann Morgenstern preferences. *Journal of Mathematical Economics*, 2000; 33, 109-122.
91. Wiebe, S. Burden of intractable epilepsy. *Adv.Neurol*, 2006; 97, 1-4.
92. Wilby, J., Kainth, A., Hawkins, N., Epstein, D., McIntosh, H., McDaid, C., Mason, A., Golder, S., O'Meara, S., Sculpher, M., Drummond, M., Forbes, C. 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).
93. Wong, S.S., Wilczynski, N.L., Haynes, R.B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med.Libr.Assoc.*, 2006; 94, (4) 451-455.
94. Zhang, L., Huang, J., Zhuang, J.H., Huang, L.Q., Zhao, Z.X. Topiramate as an adjunctive treatment for refractory partial epilepsy in the elderly. *J Int Med Res.*, 2011; 39, (2) 408-415.

Aufgrund der vorgegebenen Ordnerstruktur für Modul 5 werden die in Anhang 4-H: aufgeführten Referenzen in der Referenzliste für Abschnitt 4.7 mit aufgeführt. Die Volltexte von Anhang 4-H: werden in Modul 5 entsprechend im Ordner der Volltexte zu Modul 4 abgelegt. Der Vollständigkeit halber wird diese Referenzliste auch unter Anhang 4-H: 4Anhang 4-H: 4.7 abgebildet.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide /	848
2	Nateglinide /	1686
3	Repaglinide /	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or / 1-6	3467
8	Diabetes mellitus /	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus /	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or / 8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or / 12-13	773621
15	and / 7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Zu bewertendes Arzneimittel Perampanel

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.06.2012
Zeitsegment	1988 to 2012 Week 24
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Treffer
1	partial epilepsy/	11419
2	(partial epileps\$3 or focal epileps\$3).ti.	1991
3	1 or 2	11660
4	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	829298
5	(380917-97-5 or Perampanel or E2007 or E 2007 or E-2007 or fycompa or 2- 2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-pyridin-3-yl benzonitrile or 3- 2-Cyanophenyl -5- 2-pyridyl -1-phenyl-1,2-dihydropyridin-2-one).mp.	15
6	3 and 4 and 5	14

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.06.2012
Zeitsegment	1946 to present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Treffer
1	partial epilepsy/	6937
2	(partial epileps\$3 or focal epileps\$3).ti.	1614
3	1 or 2	7318
4	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	531123
5	(380917-97-5 or Perampanel or E2007 or E 2007 or E-2007 or fycompa or 2- 2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-pyridin-3-yl benzonitrile or 3- 2-Cyanophenyl -5- 2-pyridyl -1-phenyl-1,2-dihydropyridin-2-one).mp.	49
6	3 and 4 and 5	1

Datenbankname	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials <June 2012>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to May 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <2nd Quarter 2012>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <2nd Quarter 2012>)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.06.2012
Zeitsegment	
Suchfilter	kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Treffer
---	--------------	---------

1	epilepsy/	879
2	partial epileps\$3 or focal epileps\$3.ti.	192
3	(380917-97-5 or Perampanel or E2007 or E 2007 or E-2007 or fycompa or 2-2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-pyridin-3-yl benzonitrile or 3- 2-Cyanophenyl -5- 2-pyridyl -1-phenyl-1,2-dihydropyridin-2-one).mp.	8
4	1 or 2	1066
5	3 and 4	1

Zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin

Datenbankname EMBASE
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 20.06.2012
Zeitsegment 1988 to 2012 Week 24
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Treffer
1	partial epilepsy/	11419
2	(partial epileps\$3 or focal epileps\$3).ti.	1991
3	1 or 2	11660
4	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	829298
5	(3,5-diamino-6- 2,3-dichlorophenyl -as-triazine or lamotrigine or bw-430c or crisomet or labileno or lamictal).mp.	15437
6	3 and 4 and 5	373

Datenbankname MEDLINE
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 20.06.2012
Zeitsegment 1946 to present
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Treffer
1	partial epilepsy/	6937
2	(partial epileps\$3 or focal epileps\$3).ti.	1614
3	1 or 2	7318
4	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	531123
5	(3,5-diamino-6- 2,3-dichlorophenyl -as-triazine or lamotrigine or bw-430c or crisomet or labileno or lamictal).mp.	3685
6	3 and 4 and 5	51

Datenbankname Cochrane
(Cochrane Central Register of Controlled Trials <June 2012>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to May 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <2nd Quarter 2012>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <2nd Quarter 2012>)

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 20.06.2012

Zeitsegment

Suchfilter kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Treffer
1	epilepsy/	879
2	partial epileps\$3 or focal epileps\$3.ti.	192
3	(3,5-diamino-6- 2,3-dichlorophenyl -as-triazine or lamotrigine or bw-430c or crisomet or labileno or lamictal).mp.	676
4	1 or 2	1066
5	3 and 4	90

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Zu bewertendes Arzneimittel Perampanel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.06.2012
Suchstrategie	(perampanel or e2007 or e-2007 or e 2007) [Search terms] AND (epilepsy) [CONDITION]
Treffer	12

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	26.06.2012
Suchstrategie	(perampanel or e2007 or e-2007 or e 2007) [TITLE] AND (epilepsy) [CONDITION]
Treffer	13

Zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin

Studienregister	clinicaltrials.gov
------------------------	--------------------

Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.06.2012
Suchstrategie	(Lamotrigine) [Search terms] AND (epilepsy) [CONDITION]
Treffer	47

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	26.06.2012
Suchstrategie	(Lamotrigine or lamictal) [TITLE] AND (epilepsy) [CONDITION]
Treffer	35

Studienregister	GlaxoSmithKline Clinical Study Register
Internetadresse	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/
Datum der Suche	26.06.2012
Suchstrategie	epilepsy [CONDITION]
Treffer	77

Studienregister	Clinicalstudyresults.org
Internetadresse	www.clinicalstudyresults.org
Datum der Suche	13.12.2011
Suchstrategie	(lamictal;lamictal) [Drug Name]
Treffer	42

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Zu bewertendes Arzneimittel Perampanel

Publikation	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
Arzimanoglou, A., Ben-Menachem, E., Cramer, J., Glauser, T., Seeruthun, R., Harrison, M. The evolution of antiepileptic drug development and regulation. <i>Epileptic Disorders</i> , 2010; 12, (1) March.	E5
Brodie, M.J. und Sills, G.J. Combining antiepileptic drugs - Rational polytherapy? <i>Seizure</i> , 2011; 20, (5) June.	E5
National Horizon Scanning Centre Perampanel for epilepsy - adjunctive (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , 2012; (2).	E5
Stephen, L.J. und Brodie, M.J. Pharmacotherapy of epilepsy: Newly approved and developmental agents. <i>CNS Drugs</i> , 2011; 25, (2) 2011.	E5

E5: Studientypen: RCTs

Zweckmäßige Vergleichstherapie Lamotrigin

Publikation	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
Binnie, C.D., Debets, R.M.C., Engelsman, M., Meijer, J.W.A., Meinardi, H., Overweg, J., Peck, A.W., Van, W.A., Yuen, W.C. Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. <i>Epilepsy research</i> , 1989; 4, (3) 1989.	E5
Boas, J., Dam, M., Friis, M.L., Kristensen, O., Pedersen, B., Gallagher, J. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for treatment-resistant partial seizures. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> , 1996; 94, (4) 1996.	E1
Messenheimer, J., Ramsay, R.E., Willmore, L.J., Leroy, R.F., Zielinski, J.J., Mattson, R., Pellock, J.M., Valakas, A.M., Womble, G., Risner, M. Lamotrigine therapy for partial seizures: A multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. <i>Epilepsia</i> , 1994; 35, (1) 1994.	E6
Sander, J.W., Patsalos, P.N., Oxley, J.R., Hamilton, M.J., Yuen, W.C. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. <i>Epilepsy research</i> , 1990; 6, (3) 221-226.	E5

E1: Population: Epilepsiepatienten (≥ 12 Jahre), die an fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) leiden

E5: Studientypen: RCTs

E6: Studiendauer: ≥ 12 Wochen Erhaltungs-Phase nach Titration

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Es ist keine der bisher durchgeführten Studien oder der laufenden Studien abgebrochen worden.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-248 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
E2007-G000-235	nein	ja	nein	nein	ja (clinicaltrials.gov 2012b; International Clinical Trials Registry Platform 2012b)	nein
E2007-J000-335	nein	ja	nein	nein	ja (clinicaltrials.gov 2012c; International Clinical Trials Registry Platform 2012c)	nein
E2007-G000-332	nein	ja	nein	nein	ja (clinicaltrials.gov 2012a; International Clinical Trials Registry Platform 2012a)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p>						

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4.26 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-26 entspricht hier folgenden Tabellen: Tabelle 4-249, Tabelle 4-250 und Tabelle 4-251.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-26 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Quelle:*Perampanel**

Studie	Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studie 304	Clinical Study Report E2007-G000-304 (Version von 2011)	A
Studie 304	Clinical Study Protocol E2007-G000-304 (Version von 2009)	B
Studie 304	ClinicalTrials.gov Volltextansicht	C
Studie 304	ClinicalTrials.gov Tabellenansicht	D
Studie 305	Clinical Study Report E2007-G000-305 (Version von 2011)	E
Studie 305	Clinical Study Protocol E2007-G000-305 (Version von 2008)	F
Studie 305	ClinicalTrials.gov Volltextansicht	G
Studie 305	ClinicalTrials.gov Tabellenansicht	H
Studie 306	Clinical Study Report E2007-G000-306 (Version von 2011)	I
Studie 306	Clinical Study Protocol E2007-G000-306 (Version von 2009)	J
Studie 306	ClinicalTrials.gov Volltextansicht	K
Studie 306	ClinicalTrials.gov Tabellenansicht	L

Lamotrigin

Studie	Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Matsuo et al. 1993	Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures.	M
P42-05	A multicenter, placebo-controlled, parallel-design, dose-response evaluation of the safety and efficacy of lamotrigine as add-on therapy in epileptic outpatients with partial seizures.	N
Smith et al. 1993	Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy.	O

Topiramat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Privitera et al. 1996	Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages	P
CR005452	Double-blind parallel comparison of three doses of topiramate (RWJ-17021-000) (mid to high range) and placebo in refractory partial epilepsy	Q
Faught et al. 1996	Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages	R
CR005458	Double-blind parallel comparison of three doses of topiramate (RWJ-17021-000) (low to mid range) and placebo in refractory partial epilepsy	S

Perampanel

Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 304

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von zwei verschiedenen Dosierungen von Perampanel (8mg und 12mg pro Tag) als Zusatztherapie bei Patienten mit therapieresistenten fokalen Anfällen. Das sekundäre Studienziel war die Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel bei diesen Patienten.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosisstärke mit drei Phasen: Prärandomisierung, Doppelblind-Phase, Nachbeobachtungs-Phase. Die Doppelblind-Phase ist in eine Titrations-Phase und eine Erhaltungs-Phase unterteilt. Zuteilungsverhältnisse: 1:1:1, für Behandlung mit Perampanel 8mg täglich, Perampanel 12mg täglich und Placebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	Eine Änderung auf globaler Ebene wurde mit „Amendment 01“ am 20. März 2009 eingeleitet; zu diesem Zeitpunkt waren bereits 109 Patienten als Teilnehmer in die Studie aufgenommen worden: <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Untersuchung von Photosensitivität, Entzugssymptome und pharmakogenomischer Tests als explorative Endpunkte und Hinzufügung von Fragebögen zu Photosensitivität und Entzugssymptomen zur Liste der zu untersuchenden Sicherheitsparameter. • Klärung, dass das QT-Intervall zu korrigieren sei (QTc) und Spezifikation dass die nach „Bazett's Correction Formula“ korrigierte QTc durch das zentrale Elektrokardiographie (EKG)-Labor an den Untersucher gemeldet wird. • Definition des Studienendes als Datum der Schließung der Datenbank, um sicherzustellen, dass alle Daten nach der letzten Untersuchung eines Patienten gesammelt, gesichert und sorgfältig bereinigt waren. • Löschen der Textstelle, nach welcher die Patienten angehalten waren, die Sonnenexposition zu minimieren und Hinzufügen einer Textpassage, die den Patienten mit Hautveränderungen im Zusammenhang mit Lichtexposition empfahl, dies mit ihrem Arzt zu besprechen. • Klarstellung wie die Ergebnisse des Drogenscreenings im Urin vom Untersucher gehandhabt werden sollten. • Spezifizierung, dass der Untersucher das Tagebuch zusammen mit den Patienten bei Visite eins und zwei begutachten sollte, um eine korrekte Klassierung der Anfälle sicherzustellen. • Aufnahme von spezifischen Informationen über das Sicherheits-Monitoring durch das Data Monitoring Committee (DMC).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass die mikroskopische Urinuntersuchung nur als ungeplanter Wiederholungstest nach Ermessen des Untersuchers durchgeführt werden sollte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/ Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegende Einverständniserklärung. • Patient ist zuverlässig und willens, während der Studiendauer verfügbar zu sein, fähig, Anfälle und UEs selbst zu dokumentieren oder durch einen Betreuer dokumentieren zu lassen. • Weibliche oder männliche Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter (in einigen Ländern ab 18 Jahren oder älter). • Nicht-gebärfähige Frauen (operativ sterilisiert oder postmenopausal) und gebärfähige Frauen mit negativem Befund für die β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropin bei Visite eins und negativem Schwangerschaftstest im Urin bei Visite zwei. Einverständnis der gebärfähigen Frauen, sexuell abstinert zu sein oder zumindest eine medizinisch akzeptierte Methode der Kontrazeption zu verwenden, beginnend mit Visite eins, während der gesamten Studiendauer, und für zwei Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation. • Diagnostizierte Epilepsie mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung entsprechend der Klassifikation der ILAE. Die Diagnose einer lokalisationsbezogenen Epilepsie soll auf der klinischen Vorgeschichte in Verbindung mit einem Elektroenzephalogramm (EEG) basieren. Normale interiktale EEGs werden akzeptiert, wenn der Patient andere Diagnosekriterien erfüllt, wie zum Beispiel eine hinreichend belegte klinische Vorgeschichte der Epilepsie. • Eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) innerhalb der letzten zehn Jahre, das eine progressive Erkrankung als Ursache für die Epilepsie ausschließt. • Unkontrollierte fokale Anfälle, trotz Behandlung mit zumindest zwei verschiedenen Antiepileptika (AEDs) innerhalb der letzten ca. zwei Jahre. • Während der sechs-wöchigen Prärandomisierungs-Phase fünf oder mehr fokale Anfälle (mit zwei oder mehr Anfällen innerhalb jeder der zwei drei-wöchigen Perioden) und ohne anfallsfreies 25-tägiges Intervall während der sechs Wochen, dokumentiert anhand eines durch einen Studienarzt validierten Anfallstagebuchs. Es zählen dabei nur einfach-fokale Anfälle mit motorischen Symptomen, komplex-fokale Anfälle und komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung. • Patienten, die mit einem, zwei oder maximal drei zugelassenen AEDs in stabiler Dosierung behandelt werden. Nur eines dieser Medikamente darf eine induzierende Substanz sein (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon). • Patienten, die mit der gleichen Kombination von AEDs in stabiler Dosierung über einen Monat (oder nicht weniger

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>als 21 Tage) vor Visite eins behandelt wurden. Falls eine neue Therapie mit anderer Kombination begonnen wurde, sollte diese in unveränderter Dosierung über zwei Monate (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins verabreicht worden sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls eine stabile Dosierung (nicht der notfallmäßige Gebrauch) eines Benzodiazepins für die Behandlung der Epilepsie (bzw. von Angstzuständen oder Schlafstörungen) verwendet wird, sollte sie seit einem Monat (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins stabil verwendet worden sein. Wenn Benzodiazepine für die Behandlung von Epilepsie, Angstzuständen oder Schlafstörungen verwendet werden, wird es als AED (Antiepileptikum) gezählt, so dass zusätzlich noch ein bis maximal zwei zusätzliche AEDs erlaubt sind. • Ein Vagus Nerv-Stimulator ist erlaubt, wenn er \geq fünf Monate vor Visite eins implantiert wurde. Die Parameter des Stimulators konnten für einen Monat (oder nicht weniger als für 21 Tage) vor der ersten Visite und darauf folgend im Studienverlauf nicht verändert werden. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer Studie mit Anwendung eines Entwicklungspräparates innerhalb eines Monats (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins oder innerhalb von etwa fünf Halbwertszeiten der dort untersuchten Substanz, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. • Schwangerschaft, Stillzeit. • Teilnahme an früheren Perampanel-Studien. • Vorliegen von ausschließlich einfach-fokalen Anfällen ohne motorische Symptome. • Vorliegen von primär generalisierten Epilepsien oder Anfällen, wie Absencen und/oder myoklonische Epilepsien. • Vorliegende oder frühere Diagnose eines Lennox-Gastaut-Syndroms. • Vorliegen eines Status epilepticus innerhalb von etwa 12 Monaten vor Visite eins. • Eine Häufung von Anfällen (Anfallscluster), innerhalb derer einzelne Anfälle nicht mehr gezählt werden konnten. • Psychogene Anfälle in der Vorgeschichte. • Hinweis auf klinisch relevante Erkrankungen (z.B. kardiale, respiratorische, gastrointestinale oder Nieren-Erkrankungen), die nach Ansicht des Studienarztes/ der Studienärzte die Sicherheit von Patienten oder den Studienablauf gefährden könnten. • Geplanter und/ oder vereinbarter epilepsiechirurgischer Eingriff innerhalb von sechs Monaten nach Visite eins. Frühere, erfolglose chirurgische Eingriffe sind erlaubt. • Hinweis auf eine relevante, akute Lebererkrankung. Stabile Erhöhungen der Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) aufgrund der Medikation während der Studie sind erlaubt, wenn sie das Dreifache der Obergrenze der normalen Werte (ULN) nicht überschreiten.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hinweis auf eine relevante, akute hämatologische Erkrankung: Anzahl weißer Blutzellen (WBC) $\leq 2.500/\mu\text{l}$ ($2,5^9/l$) Blut und absolute Anzahl Neutrophile $\leq 1.000/\mu\text{l}$ ($1^9/l$). • Vorliegen einer klinisch relevanten EKG-Veränderung, einschließlich QTc-Verlängerung ($>450\text{msec}$). • Vorliegen einer psychotischen und/ oder instabilen, wiederkehrenden affektiven Störung, belegt durch die Einnahme von Neuroleptika oder Vorliegen eines Suizidversuchs innerhalb der letzten zwei Jahre. • Vorliegen einer progressiven Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), einschließlich degenerativer ZNS-Erkrankungen und progressiver Tumore. • Vorliegen einer Drogen- oder Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte der letzten etwa zwei Jahre. • Vorliegen von bekannten multiplen Allergien gegen Arzneimittel oder einer schwerwiegenden Reaktion nach Einnahme eines AEDs/ von AEDs, einschließlich dermatologischer (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom), hämatologischer oder organotoxischer Reaktionen. • Wenn Felbamat bereits in Zusatztherapie eingenommen wird, muss dies seit mindestens zwei Jahren der Fall sein und bei stabiler Dosierung seit mindestens zwei Monaten (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins eingesetzt werden. Bei diesen Patienten darf unter Felbamat kein Leberfunktionstest über dem dreifachen des ULN, eine Anzahl weißer Blutkörperchen $\leq 2.500/\mu\text{l}$ ($2,5^9/l$), keine Thrombozyten unter $100.000/\text{mm}^3$ oder ein anderes Anzeichen einer Leberfunktions- oder Knochenmarksstörung aufgetreten sein. Wenn Patienten zu einem früheren Zeitpunkt Felbamat erhielten muss die Behandlung mindestens zwei Monate (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins beendet worden sein. • Gleichzeitige Einnahme von Vigabatrin. Bei früherer Vigabatrin-Einnahme muss Vigabatrin mindestens etwa fünf Monate vor Visite eins abgesetzt worden sein, außerdem dürfen keine durch Vigabatrin verursachten klinisch signifikanten perimetrisch nachweisbaren Gesichtsfelddefekte aufgetreten sein. • Gleichzeitige Einnahme von Barbituraten (mit Ausnahme zur Behandlung von Anfällen) innerhalb eines Monats (oder nicht weniger als für 21 Tage) vor Visite eins. • Bei intermittierendem, notfallmäßigem Gebrauch von Benzodiazepinen (eine oder zwei Dosen über eine Periode von 24 Stunden wird als einmaliger Gebrauch angesehen) zwei oder mehr Einnahmen innerhalb einer Ein-Monats-Periode vor Visite eins. • Jede Gegebenheit, die den Patienten nach Ansicht des Untersuchers untauglich für die Teilnahme an der Studie macht.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Jacqueline A. French MD, New York NY, USA; 77 Untersuchungszentren in Argentinien, Kanada, Chile, Mexiko und den USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten	Die Studie bestand aus drei Phasen: - Prärandomisierungs-Phase:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dauer: sechs Wochen,</p> <p>Patienten dokumentieren die Anfallshäufigkeit in einem täglichen Tagebuch. Visite eins war für die Prärandomisierungs-Phase geplant.</p> <p>- Doppelblind-Phase:</p> <p>Dauer: 19 Wochen</p> <p>Randomisierte Zuteilung der Patienten in eine von drei Behandlungsgruppen nach einem 1:1:1 Schema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazebo • Perampanel 8mg/Tag • Perampanel 12mg /Tag <p>Die Doppelblind-Phase teilt sich in zwei Phasen, eine sechs-wöchige Titrations-Phase und eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase.</p> <p>In der Titrations-Phase erhielten die Patienten die Studienmedikation in wöchentlich ansteigender Dosierungen. Dabei erhielten alle Patienten sechs Tabletten von identischem Aussehen.</p> <p>Dosierung zum Start der Titrations-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazebo: sechs Plazebo Tabletten • Perampanel 8mg/Tag: fünf Plazebo Tabletten + eine Perampanel 2mg Tablette • Perampanel 12mg/Tag: fünf Plazebo Tabletten + eine Perampanel 2mg Tablette <p>Während der sechs-wöchigen Titrations-Phase wurde die Dosis von Perampanel in den beiden Perampanel-Gruppen in 2mg Schritten pro Woche gesteigert. Dazu wurde jede Woche eine Plazebo Tablette gegen eine Tablette mit 2mg Perampanel ausgetauscht wurde, bis die für die jeweilige Gruppe vorgesehene Dosis erreicht wurde. Die Visiten zwei bis fünf waren für die Titrations-Phase geplant. Im Falle des Auftretens von untolerierbaren UEs konnte nach Ermessen des Studienarztes der Patient mit der momentanen Dosierung weiterbehandelt werden oder auf eine zuvor vertragene Dosierung rückdosiert werden.</p> <p>In der Erhaltungs-Phase wurde durchgehend die beabsichtigte Dosis gegeben, die am Ende der Titrations-Phase erreicht wurde. Die Visiten sechs bis acht waren für die Erhaltungs-Phase geplant. Im Falle des Auftretens von untolerierbaren UEs konnte nach Ermessen des Studienarztes der Patient mit der momentanen Dosierung weiterbehandelt werden oder auf eine zuvor vertragene Dosierung rückdosiert werden.</p> <p>- Nachbeobachtungs-Phase:</p> <p>Dauer: vier Wochen</p> <p>Patienten, die frühzeitig aus der Doppelblind-Phase genommen wurden oder die diese beendet hatten, jedoch nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer vierwöchigen Nachbeobachtungs-Phase zu einer abschließenden Visite.</p> <p>Während der Nachbeobachtungs-Phase erhielten die Patienten ihre jeweilige antiepileptische Medikation wie zu Studienbeginn (Baseline) und führten das Patiententagebuch weiter. Die Visite neun war für die Nachbeobachtungs-Phase geplant.</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einnahme der Studienmedikation:</p> <p>Perampanel wurde in Form von Tabletten zu 2mg verabreicht, die Plazebo Tabletten wiesen ein identisches Aussehen auf.</p> <p>Alle Dosierungen wurden einmal täglich vor dem Zubettgehen mit Nahrung eingenommen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <p>Mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zum Ausgangswert. Der Endpunkt wurde auf Basis des ITT Analysis Sets (ITT AS) und des Full ITT Analysis Set (ITT FAS) unter Berücksichtigung aller fokalen Anfälle in der Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase ermittelt. Die Häufigkeit der Anfälle wurde aus den Patiententagebüchern entnommen. Alle Patienten oder deren Betreuer mussten während der gesamten Studiendauer täglich in einem Patiententagebuch die Zahl und den Typ der aufgetretenen Anfälle dokumentieren. Die Tagebücher wurden bei jeder Visite (von der ersten bis zum siebten Visite) und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch ausgeteilt. Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erhielten auch beim Visite acht ein Tagebuch. Ausgefüllte Tagebücher wurden bei jeder Visite von Visite zwei bis acht (bis Visite neun bei Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen) einbehalten.</p> <p>Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$) wurde über die Häufigkeit fokaler Anfälle in der Erhaltungs-Phase anhand des ITT AS, des ITT FAS und des ITT Analysis Sets for Responder Rate (ITT RRAS) ermittelt. Die Analyse wurde auf Anraten der EMA für die Erhaltungs-Phase durchgeführt. Die Responder-Rate war das primäre Zielkriterium für die EU-Zulassung und das oberste sekundäre Zielkriterium bei anderen Zulassungen. Die Anzahl der Anfälle wurde wiederum den Patiententagebüchern entnommen.</p> <p>Zu dokumentieren waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle einfach-fokale Anfälle (mit oder ohne motorische Beteiligung) • alle komplex-fokale Anfälle • alle sekundär generalisierte Anfälle <p>Die Patienten wurden durch Fachpersonal instruiert. Die korrekte Führung des Tagebuchs wurde kontrolliert. Um eine korrekte Klassifizierung der Anfälle zu gewährleisten, wurde das Patiententagebuch im Rahmen der ersten und zweiten Visite zusammen mit dem Patienten überprüft. Die mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage war für die EU-Zulassung das sekundäre Zielkriterium.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Mediane und mittlere prozentuale Änderung der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage während der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert anhand des ITT AS und des ITT FAS. Die Anzahl der Anfälle wurde aus den Patiententagebüchern entnommen.</p> <p>Für die Dosis-Wirkungsanalyse der Anfallshäufigkeit wurde die Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage im Vergleich zum Ausgangswert anhand der ITT AS und der ITT FAS analysiert. Die Anzahl der Anfälle wurde aus den Patiententagebüchern entnommen.</p> <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage von sekundär generalisierten Anfällen (engl. secondarily generalized seizures only) auf Basis der Patiententagebücher. • Veränderung der Anzahl anfallsfreier Tage pro 28 Tage auf Basis der Patiententagebücher. • Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen, auf Basis der Patiententagebücher. • 75% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 75\%$). • Veränderung der Lebensqualität anhand des QOLIE-31-P. Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die QOLIE-31-P Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten, die zu Studienbeginn 16 Jahre oder älter waren, ausgefüllt. Der QOLIE-31-P erfasst die Veränderung der Lebensqualität während der letzten vier Wochen. • Responder-Rate von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) auf Basis der Patiententagebücher. • Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) auf Basis der Patiententagebücher. • Veränderung des Clinical Global Impression (CGI). Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die Fragebögen zur Veränderung des CGI durch die Studienärzte ausgefüllt. • Veränderung des Patient Global Impression (PGI). Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die jeweiligen Fragebögen zur Veränderung des PGI durch die Patienten ausgefüllt. • Dauer bis zum ersten, dritten, sechsten, neunten und zwölften Anfall während der Behandlung auf Basis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Patiententagebücher.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Patienten mit Anstieg/ Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage auf Basis der Patiententagebücher. • Zusammenfassung der medianen und mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit und die Responder-Rate pro Visite. • Zeit bis zum ersten 50% Response auf Basis der Patiententagebücher. <p>Sicherheitsvariablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung gleichzeitig eingenommenen Medikamenten bei jeder Visite. • Erfassung gleichzeitig eingenommener AEDs bei jeder Visite . • UEs wurden bei jeder Visite nach Visite eins abgefragt. • Compliance wurde bei jeder Visite nach Visite zwei abgefragt. • Messung der Vitalparameter, der Größe und des Gewichts bei jeder Visite . • Eine vollständige physische Untersuchung wurde bei der ersten, zweiten, achten und neunten Visite durchgeführt sowie bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch. • Eine vollständige neurologische Untersuchung wurde bei der ersten, zweiten, achten und neunten Visite durchgeführt sowie bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruchs. • Laboruntersuchungen wurden bei jeder Visite vorgenommen, außer bei Visite drei und vier. • Eine konventionelles EKG wurde bei den bei Visite eins zwei, acht und neun durchgeführt und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch durchgeführt. <p>Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Plasmakonzentration der AEDs wurde bei jeder Visite gemessen, außer bei Visite drei bis fünf. • Die Plasmakonzentration von Perampanel wurde bei den Visite sechs bis neun gemessen. <p>Pharmakogenetische Untersuchung:</p> <p>Nur Teilnehmer, für die eine Einverständniserklärung für eine pharmakogenomische Analyse vorlag, nahmen an diesem Studienabschnitt teil. Eine Blutprobe (9ml) wurde von jedem Teilnehmer Visite acht oder zum Zeitpunkt des früheren Ausscheidens mit dem Zweck einer genomischen DNA Extraktion entnommen. Die extrahierte DNA wurde umgehend anonymisiert, d.h. es war keine Verknüpfung zwischen Blutprobe und individuellem Teilnehmer möglich. Die DNA Proben wurde genutzt, um daraus den Genotyp des Teilnehmers oder die Sequenz einer gewissen Anzahl an Genen oder nicht-kodierten regulatorischen Abschnitten zu</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bestimmen. Das Ziel dieser Untersuchung war es, genetische Faktoren zu identifizieren, die wahrscheinlich die Pharmakokinetik von Perampanel, das therapeutische Ansprechen oder die Anfälligkeit für Epilepsie beeinflussen können. Jedoch wurden keine pharmakogenomischen Analysen durchgeführt oder geplant.</p> <p>Erfassung der Studienabbruchsgründe:</p> <p>Es gab vier Fragebögen zum Therapieabbruch. Der erste Fragebogen wurde bei Visite zwei ausgefüllt. Der zweite Fragebogen wurde von Patienten die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen und Patienten die zwischen Visite zwei und acht die Studie abbrachen ausgefüllt. Der dritte Fragebogen wurde acht Tage (± 2) nach Erhalt der letzten Dosis von Perampanel telefonisch abgefragt. Der vierte Fragebogen wurde am Tag der Visite in der Nachbeobachtungs-Phase abgefragt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderung der zur Auswertung der Zielkriterien verwendeten Populationen und Analysis Sets:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Änderung erfolgte mit einem Brief am 8. Januar 2009. Alle Studienzentren wurden instruiert, alle sekundär generalisierten Anfälle (einfach wie auch komplex) unter dem Oberbegriff komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung (engl. complex partial seizures with secondary generalization only) zu berichten, um den Guidelines des International League Against Epilepsy (ILAE) zur Vollständigkeit der Daten zu entsprechen. • Um den Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) zu entsprechen, wird in diesem Studienbericht (und in den Berichten zu den anderen Phase 3 Studien) die Beurteilung der Wirksamkeitsanalyse zur medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfällen pro 28 Tage über die gesamte Doppelblind-Phase auf Basis des ITT FAS Population im Vordergrund stehen. Trotzdem werden auch alle im Protokoll definierten Analysen im Studienbericht aufgeführt werden. • Die Auswertung des prozentualen Anteils der Patienten mit Anstieg/ Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage wurde auf Basis des ITT AS durchgeführt, jedoch nicht für alle randomisierten Patienten, da es sich um eine explorative Variable handelt und der Unterschied zwischen beiden Sets lediglich neun Patienten ist. • Die Auswertung des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde erweitert. Die Auswertung wurde auf Basis der Daten von Patienten durchgeführt, die die Erhaltungs-Phase vollständig durchlaufen haben und für die Patienten, für die Daten von wenigstens 28 Tagen Behandlung vorlagen. • Die Auswertung des CGI und des PGI wurde dahingehend geändert, dass sie den Vergleich von Patienten, die sich deutlich oder sehr deutlich verbessert hatten, mit allen übrigen Patienten ermöglicht. <p>Es gab eine globale Änderung des Protokolls („Amendment 01“- am 20. März 2009) zu einem Zeitpunkt, zu dem 109</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten bereits in die Studie aufgenommen worden waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Untersuchung von Photosensitivität, Entzugssymptomen und pharmakogenomischer Tests als explorative Endpunkte und Hinzufügen der Fragebögen zu Photosensitivität und Entzugssymptomen zur Liste der zu untersuchenden Sicherheitsparameter. Der Fragebogen zur Photosensitivität musste vom Patienten bei Visite acht oder bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt werden. • Klärung, dass das QT-Intervall zu korrigieren sei (QTc) und Spezifikation, dass die nach „Bazett's Correction Formula“ korrigierten QTc durch das zentrale Elektrokardiographie (EKG)-Labor an den Untersucher gemeldet wird. • Alle Studienzentren wurden instruiert, alle sekundär generalisierten Anfälle (einfach wie auch komplex) unter dem Oberbegriff „komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung (engl. complex partial seizures with secondary generalization only)“ zu berichten, um den Guidelines des ILAE zur Vollständigkeit der Daten zu entsprechen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basierend auf den Ergebnissen aus Phase-II-Studien bei Patienten mit Epilepsie wurde angenommen, dass in der Erhaltungs-Phase im Vergleich zur Prärandomisierungs-Phase die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage in der Placebo-Gruppe bei 10% und in der Gruppe mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wird bei 32% im ITT-Analysis Set liegen wird. Dementsprechend hätte eine Fallzahl von 120 Patienten in jeder Behandlungsgruppe des ITT-Analysis Sets eine Power von 83%, um einen Unterschied von 22% bei der Anfallshäufigkeit (angenommen wird dabei eine übliche Standardabweichung von 56%) zwischen Placebo und jeder mit Perampanel behandelten Gruppe im Wilcoxon Rangsummen-Test mit einem beidseitigen Signifikanz-Niveau von 0,05 aufzudecken.</p> <p>Um den Patienten, die randomisiert, aber nicht in das ITT-Analysis Set eingeschlossen werden, Rechnung zu tragen, sollte die Fallzahl pro Behandlungsgruppe bei ca. 125 liegen.</p> <p>Basierend auf der veranschlagten Fallzahl von 120 Patienten pro Behandlungsgruppe hatte die Studie eine Power von 90%, um einen Unterschied der Behandlungen von 16% in der Responder-Rate (10% in der Placebo-Gruppe und 26% mit Perampanel-Behandlung) mit einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 im Zwei-Gruppen-Vergleich mit dem Chi-Quadrat-Test aufzudecken.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Im Rahmen der Studie waren keine Interimsanalysen vorgesehen.</p> <p>Patienten konnten die Studie jederzeit auf eigenen Wunsch hin aus Sicherheitsgründen oder aus persönlichen Gründen abbrechen.</p> <p>Aus folgenden Gründen konnten Patienten aus vorzeitig der Studie entfernt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwerwiegendes oder nicht tolerierbares UE.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • interkurrente Erkrankung, die nach Ansicht des Untersuchers oder des Sponsors die Studie beeinträchtigt oder den Patient gefährdet hätte. • Wunsch des Patienten, des Untersuchers oder des Sponsors, sei es aus organisatorischen oder anderen Gründen. <p>Patienten, welche die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten, wurden angehalten auch die folgenden Visiten wahrzunehmen und die entsprechenden Fragebögen auszufüllen, in welchen die Gründe für den Studienabbruch dokumentiert wurden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Generierung der zufälligen Zuteilung erfolgte über ein Computerprogramm, welches mit Hilfe eines Pseudozufallszahlengenerator eine Liste an Zufallszahlen generierte. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker überprüft und nach Genehmigung verschlossen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Zentrale Randomisierung mit Zuteilung von Medikationsnummern mittels eines interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System; IVRS).</p> <p>Vom Anbieter wurden nummerierte Behälter mit Studienmedikation bereitgestellt.</p> <p>Plazebo-Tabletten hatten ein identisches Aussehen.</p> <p>Unterschiedliche einzunehmende Tablettenzahlen wurden durch Plazebo-Tabletten ergänzt, so dass alle Patienten dieselbe Tablettenanzahl einnahmen.</p> <p>Die Geheimhaltung der Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe war gewährleistet.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Es wurde ein IVRS verwendet, mit dem sichergestellt werden konnte, dass die Gruppenzuteilung weder reproduzierbar noch vorhersehbar war. Diese führte die zentrale computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe anhand von fünfstelligen Medikationsnummern durch.</p> <p>Bei der Registrierung eines Patienten und nachdem die erste Visite erfolgreich durchlaufen war, fand eine Kontaktaufnahme des Untersuchers oder eines Mitarbeiters mit dem IVRS zur Registrierung der Patienteninformationen statt.</p> <p>Die Randomisierung des Patienten erfolgte bei Visite zweidurch die Zuteilung einer Randomisierungsnummer durch das IVRS. Bei jedem geplanten Untersuchungstermin oder jeder Dosisanpassung nahm der Untersuchers mit dem IVRS Kontakt auf, um die Untersuchung oder die Dosisanpassung dokumentieren zu lassen, eine fünfstellige Medikationsnummer und/ oder Abgabeinstruktionen zu erhalten.</p>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	Eine Verblindung von Patienten, Studienpersonal und Mitarbeitern des Sponsors war sichergestellt. Siehe auch Punkte 9 und 10.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Identisches Aussehen der Plazebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.</p> <p>Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung.</p> <p>Aufbewahrung einer „Master-Liste“ aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag.</p> <p>Möglichkeit der Entblindung via IVRS nur im Notfall – Kein Behandlungscode wurde geöffnet, bevor die Datenbank geschlossen war.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entfällt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <p>Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage wurde auf Basis des ITT AS und des ITT FAS ausgewertet. Die Veränderung wurde sowohl über die Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase als auch über die gesamte Doppelblind-Phase analysiert. Dabei wurde ein Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) Ansatz gewählt. Die Baseline der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage und die prozentuale Veränderung pro 28 Tage während der Behandlung wurden rang-transformiert. Es erfolgte eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) der rang-transformierten prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit, bei der die Behandlung und die gepoolten Länder als Faktoren und der rang-transformierte Ausgangswert der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage als Kovariate dienten.</p> <p>Die primäre Maßzahl der Analyse ist der Median, da die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit eine erwartete unregelmäßige Verteilung annahm. Zum besseren Vergleich der Behandlungseffekte zwischen den Behandlungsgruppen wurde der Hodges-Lehmann Schätzer und das dazugehörige 95%-KI für die Behandlungseffekte gebildet.</p> <p>Die Robustheit des Analyseergebnisses wurde mittels ANCOVA der log-transformierten Daten untersucht. Es wurde das gleiche statistische Model für die log-transformierten Daten verwendet wie für rang-transformierte Daten.</p> <p>Die Responder-Rate bei Anfälle fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$) wurde für das ITT AS, das ITT FAS und das ITT RRAS ermittelt. Die Analyse wurde auf Anraten der EMA für die Erhaltungs-Phase durchgeführt. Die Analyse der Reduktion der Anfallshäufigkeit bezogen auf die Baseline wurde dabei mittels eines für die gepoolten Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt.</p> <p>Ein geschlossenes, sequentielles Testverfahren wurde angewandt um den sog. „family-wise“ Typ-I-Fehler bei den Analysen der primären Zielvariablen für Mehrfachmessungen zu beherrschen.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>generalisierten Anfällen pro 28 Tage wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Bei der Analyse wurde das gleiche Modell und die gleiche Methodik wie bei der Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage angewendet.</p> <p>Die Dosis-Wirkungsanalyse der Anfallshäufigkeit wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS durchgeführt. Die Analyse wurde mittels einer rang-transformierten ANCOVA mit beidseitigem, Signifikanzniveau von 0,1. Die Behandlung und die gepoolten Länder dienten dem Model als Faktoren und die rang-transformierte Anfallshäufigkeit der Prärandomisierungs-Phase als Kovariate.</p> <p>Explorative Zielkriterien:</p> <p>Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen (engl. complex partial seizures with secondary generalization only) pro 28 Tage wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS ermittelt. Bei der Analyse wurde das gleiche Modell und die gleiche Methodik wie bei der Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage angewendet.</p> <p>Der prozentuale Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde der Fischer's exakter Test verwendet.</p> <p>Der Anteil der anfallsfreien Tage pro 28 Tage bezogen auf die Baseline wurde anhand des ITT AS analysiert. Zur Analyse wurde eine ANCOVA mit Behandlung und gepoolten Ländern als Faktoren und Anzahl der anfallsfreien Tage zur Baseline als Kovariate verwendet.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die eine Reduktion oder einen Anstieg der Anfallshäufigkeit um 25% Inkremente/ Dekremente pro 28 Tage erfuhren, wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Die Analyse wurde mittels des Chi-Quadrat Test bezogen zur Baseline durchgeführt. (Basis für die Untersuchung der 75% Responder-Rate).</p> <p>Die Ergebnisse des QOLIE-31-P wurden anhand des ITT AS ermittelt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse umfasst deskriptive Statistik, Auflistung, Korrelation und Balkendiagramme.</p> <p>Unterschiede in der Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet.</p> <p>Unterschiede in der Responder-Rate der sekundär</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>generalisierten Anfälle (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet.</p> <p>Die Veränderung des CGI wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet.</p> <p>Die Veränderung des PGI wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet.</p> <p>Die Dauer bis zum ersten Anfall (dritten, sechsten, neunten und zwölften Anfall) wurde anhand des ITT AS ermittelt. Die Dauer wurde über die Kaplan-Meier Methode berechnet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für Anfallshäufigkeit und Responder-Rate auf Basis des ITT AS durchgeführt:</p> <p><i>Deskriptive Statistik</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 18, 18-64, 65+ Jahre) • Geschlecht (M/F) • Herkunft (weiß/nicht-weiß) • Land • Anzahl an AEDs bei Behandlungsbeginn <p><i>Inferentielle Statistik</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Nord Amerika/Süd Amerika) • nur USA <p>Analyse mit unterschiedlichem AS: Die Zusammenfassung der medianen und mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit und die Responder-Rate pro Visite wurden aufgeführt auf Basis des ITT AS.</p> <p>Die Dauer bis zur ersten 50% Response wurde errechnet auf Basis des ITT AS.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt	<p>Geplant waren 375 Patienten. Randomisiert wurden 390 Patienten. Zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhielten 388 Patienten (Auswertung der Sicherheitsdaten). Von diesen beendeten 320 Patienten die Studie.</p> <p>Beschreibung der Analyse Sets</p> <p>Das ITT FAS beinhaltet alle randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurden	<p>Studienmedikation erhielten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Doppelblind-Phase vorlag.</p> <p>Das ITT AS beinhaltete randomisierte Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten und von denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs- und aus der Doppelblind-Phase vorlagen.</p> <p>Das ITT RRAS umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt wurden, die Studienmedikation erhielten und die während der Erhaltungs-Phase mindestens eine Dosis Studienmedikation eingenommen hatten und für die mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Erhaltungs-Phase vorlag. Dieses Set wurde ausschließlich für Sensitivitätsanalysen der Responder-Rate verwendet.</p> <p>Das Per Protokoll Analysis Set (PP AS) umfasste alle Patienten des ITT AS, für die keine schwerwiegenden Protokoll-Abweichungen bekannt waren, die zu mindestens 80% der Studienmedikation in der Doppelblind-Phase eingenommen hatten und die zumindest während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Dieses Set wurde ausschließlich für Sensitivitätsanalysen verwendet.</p> <p>Das modifizierte Per Protokoll Analysis Set (MPP AS) umfasste alle Patienten des ITT AS, für die keine schwerwiegenden Protokollabweichungen, die das Ergebnis zur Wirksamkeit hätten beeinflussen können, bekannt waren, die zu mindestens 80% während der Doppelblind-Phase die Studienmedikation eingenommen hatten und die zumindest während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Die Definition der Protokollabweichungen war strikter gewählt für das PP AS als für das MPP AS, wodurch weniger Patienten ausgeschlossen wurden.</p> <p>Das Completer Analysis Set (C AS) umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und die die gesamte Studiendauer bis zum Studienende durchlaufen hatten.</p> <p>Das Safety Set (S AS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden, Studienmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Untersuchung nach Behandlungsbeginn vorlag.</p> <p>Plazebo-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 122 Patienten wurden randomisiert. • 121 Patienten erhielten Studienmedikation. • 121 Patienten wurden in die ITT FAS eingeschlossen. • 119 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 113 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 111 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 117 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 106 Patienten wurden in das C AS eingeschlossen. • 121 Patienten wurden in die S AS eingeschlossen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8mg/Tag Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 134 Patienten wurden randomisiert. • 133 Patienten erhielten Studienmedikation. • 133 Patienten wurden in die ITT FAS eingeschlossen. • 132 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 121 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 114 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 127 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 114 Patienten wurden in das C AS eingeschlossen. • 133 Patienten wurden in die S AS eingeschlossen. <p>12mg/Tag Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 134 Patienten wurden randomisiert. • 134 Patienten erhielten Studienmedikation. • 133 Patienten wurden in die ITT FAS eingeschlossen. • 130 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 115 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 119 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 126 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 100 Patienten wurden in das C AS eingeschlossen. • 134 Patienten wurden in die S AS eingeschlossen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Plazebo-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein Patient (<1%) wegen persönlicher Entscheidung (ohne Behandlung). - sieben Patienten (5,8%) wegen UEs. - drei Patienten (2,5%) wegen persönlicher Entscheidung. - zwei Patienten (1,7%) wegen unzureichendem Therapieeffekt. - drei Patienten (2,5%) wegen administrativen oder anderer Gründe. <p>8mg/Tag Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein Patient (<1%) wegen persönlicher Entscheidung (ohne Behandlung). - neun Patienten (6,8%) wegen UEs. - zwei Patienten (1,5%) Lost to Follow-up. - sieben Patienten (5,3%) wegen persönlicher Entscheidung. - ein Patient (<1%) wegen administrativen oder anderer Gründe. <p>12mg/Tag Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein Patient (<1%) wegen Nicht-Erfüllung der Selektionskriterien (ohne Behandlung). - 24 Patienten (17,9%) wegen UEs. - vier Patienten (3,0%) wegen persönlicher Entscheidung. - zwei Patienten (1,5%) wegen unzureichendem Therapieeffekt. - vier Patienten (3,0%) wegen administrativen oder anderer Gründe.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum	Die Studie wurde zwischen dem 30. April 2008 und dem 11.

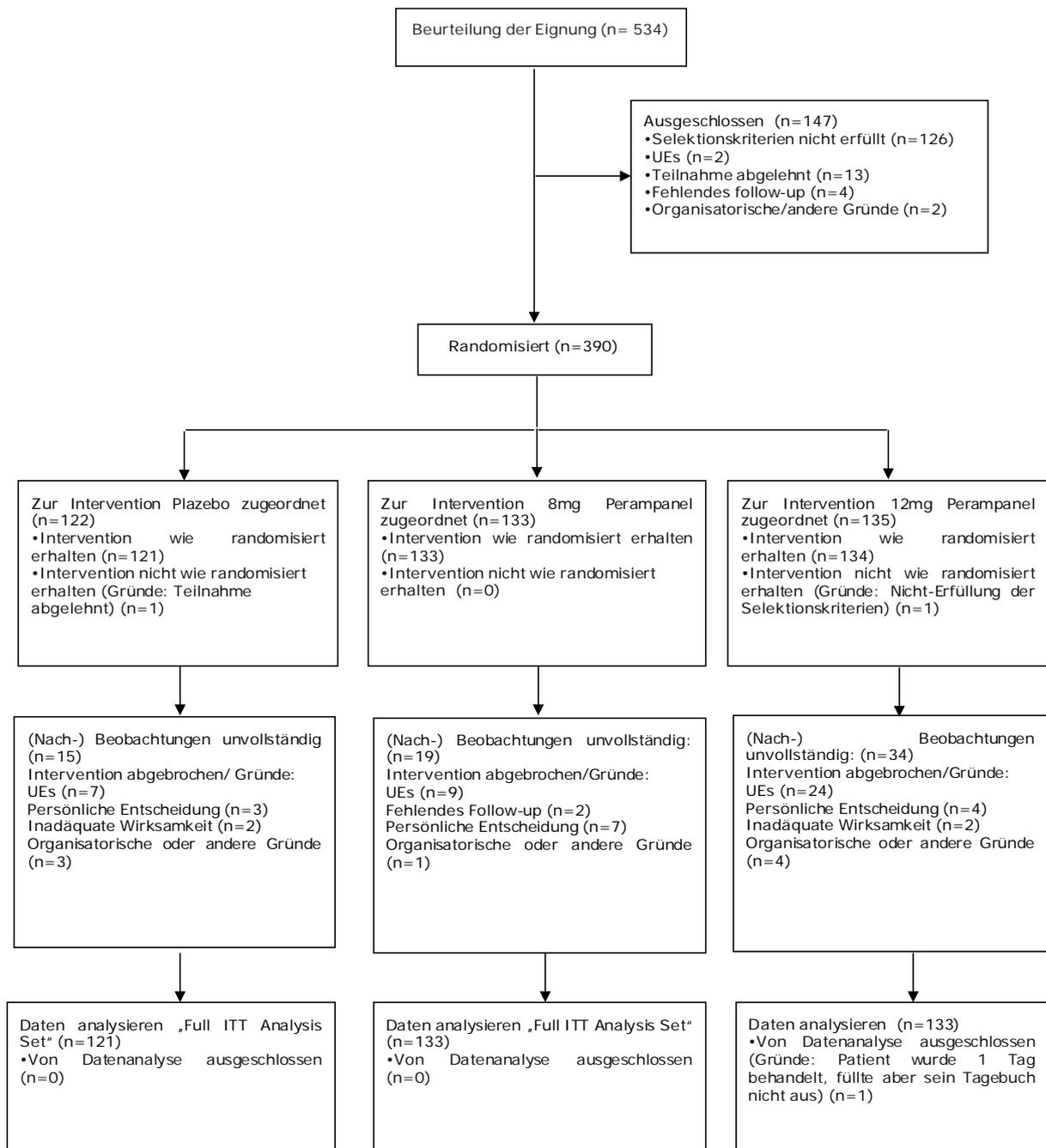
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	November 2010 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
^a nach CONSORT 2010.		

Quellen: Clinical Study Report 304, Clinical Study Protocol 304, ClinicalTrials.gov Volltext- und Tabellenansicht

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse; AED: engl. Antiepileptic Drug; AEDs: engl. Antiepileptic Drugs; ITT: engl. Intention to Treat; ITT AS: engl. Intention to Treat Analysis Set; ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; SAS: engl. Safety Analysis Set; CAS: engl. Completer Analysis Set; QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire; DNA: engl. Deoxyribonucleic acid; EEG: Elektroenzephalografie; EKG: Elektrokardiogramm; ANCOVA: engl. Analysis of covariance; WBC: engl. White blood cell; ULN: engl. Upper Limit of normal; MPPAS: engl. Modified Per Protocol Analysis Set; PPAS: engl. Per Protocol Analysis Set; ILAE: engl. International League Against Epilepsy; IVRS: engl. Interactive Voice Response System; CGI: engl. Clinical Global Impression; PGI: engl. Patients Global Impression; FDA: engl. Food and Drug Administration; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ITTRAS: engl. Intention to Treat Response Rate Analysis Set; EMA: European Medicines Agency

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 305

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von zwei verschiedenen Dosierungen von Perampanel (8mg und 12mg pro Tag) als Zusatztherapie bei Patienten mit therapieresistenten fokalen Anfällen. Das sekundäre Studienziel war die Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel bei diesen Patienten.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosisstärke mit drei Phasen: Prärandomisierung, Doppelblind-Phase, Nachbeobachtungs-Phase. Die Doppelblind-Phase ist in eine Titrations-Phase und eine Erhaltungs-Phase unterteilt. Zuteilungsverhältnisse: 1:1:1, für Behandlung mit Perampanel 8mg täglich, Perampanel 12mg täglich und Placebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Eine Änderung auf globaler Ebene wurde mit „Amendment 01“ am 20. März 2009 eingeleitet; zu diesem Zeitpunkt waren bereits 109 Patienten als Teilnehmer in die Studie aufgenommen worden: <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Untersuchung von Photosensitivität, Entzugssymptome und pharmakogenomischer Tests als explorative Endpunkte und Hinzufügung von Fragebögen zu Photosensitivität und Entzugssymptomen zur Liste der zu untersuchenden Sicherheitsparameter. • Klärung, dass das QT-Intervall zu korrigieren sei (QTc) und Spezifikation dass die nach „Bazett's Correction Formula“ korrigierte QTc durch das zentrale Elektrokardiographie (EKG)-Labor an den Untersucher gemeldet wird. • Definition des Studienendes als Datum der Schließung der Datenbank, um sicherzustellen, dass alle Daten nach der letzten Untersuchung eines Patienten gesammelt, gesichert und sorgfältig bereinigt waren. • Löschen der Textstelle, nach welcher die Patienten angehalten wurden, die Sonnenexposition zu minimieren und Hinzufügen einer Textpassage, die den Patienten mit Hautveränderungen im Zusammenhang mit Lichtexposition empfahl, dies mit ihrem Arzt zu besprechen. • Klarstellung wie die Ergebnisse des Drogenscreenings im Urin vom Untersucher gehandhabt werden sollten. • Spezifizierung, dass der Untersucher das Tagebuch zusammen mit den Patienten bei Visite eins und zwei begutachten sollte, um eine korrekte Klassierung der Anfälle sicherzustellen. • Aufnahme von spezifischen Informationen über das Sicherheits-Monitoring durch das DMC. • Klarstellung, dass die mikroskopische Urinuntersuchung nur als ungeplanter Wiederholungstest nach Ermessen des Untersuchers durchgeführt werden sollte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Länderspezifische Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutschland: Nur die Patienten selbst konnten die Einverständniserklärung unterschreiben (Einschlusskriterium 1). Klärung dass die Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen (Einschlusskriterium 3). Spezifizierung, dass die Patienten therapierefraktäre fokale Anfälle aufweisen müssen, obwohl sie mit mindestens zwei unterschiedlichen AEDs für mindestens zwei Jahre behandelt wurden (Einschlusskriterium 7). Ausschluss von Patienten, die durch behördliche oder gerichtliche Anordnung einer Institution anvertraut waren (Ausschlusskriterium 24). • Dänemark: Klärung dass, die Teilnehmer im Verlauf der Studie mindestens 18 Jahre alt sein müssen (Einschlusskriterium 3). • Schweden: Klärung, dass die Teilnehmer im Verlauf der Studie mindestens 18 Jahre alt sein müssen (Einschlusskriterium 3). • Schweiz: Klärung, dass die Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen (Einschlusskriterium 3). • Niederlande: Klärung, dass die Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen (Einschlusskriterium 3). • Frankreich: Ausschluss von betreute Menschen entsprechend der französischen Rechtsverordnung (Personen unter Pflegschaft und Vormundschaft) (Ausschlusskriterium 24). Klärung, dass die Patienten mindestens 16 Jahre alt sein müssen (Einschlusskriterium 3), geändert am 17. September 2008. Dieses Kriterium wurde am 05. November 2008 erneut geändert in: Patienten müssen mindestens 18 Jahre alt sein (zum Zeitpunkt der Unterschrift der Einverständniserklärung) (Einschlusskriterium 3). • Indien: Klärung, dass die Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen (Einschlusskriterium 3). • Südafrika: Legt die Version der Declaration of Helsinki aus dem Jahr 2008 fest.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegende Einverständniserklärung unterzeichnet von dem Patienten oder dem gesetzlichen Vormund. In Deutschland darf die vorliegende Einverständniserklärung nur durch den Patienten unterzeichnet sein. • Patient ist zuverlässig und willens, während der Studiendauer verfügbar zu sein, fähig Anfälle und UE selbst zu dokumentieren oder durch einen Betreuer dokumentieren zu lassen. • Weibliche oder männliche Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter. In Deutschland, den Niederlanden, Frankreich, Indien, Dänemark und Schweden mussten die Patienten 18 Jahre oder älter sein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-gebärfähige Frauen (operativ sterilisiert oder postmenopausal) und gebärfähige Frauen mit negativem Befund für die β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropin bei Visite eins und negativem Schwangerschaftstest (Urin) bei Visite zwei. Einverständnis der gebärfähigen Frauen, sexuell abinent zu sein oder zumindest eine medizinisch akzeptable Methode der Kontrazeption zu verwenden, beginnend mit Visite eins, während der gesamten Studiendauer, und für zwei Monate nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation. • Diagnostizierte Epilepsie mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung entsprechend der Klassifikation der ILAE. Die Diagnose einer lokalisationsbezogenen Epilepsie soll auf der klinischen Vorgeschichte in Verbindung mit einem EEG basieren. Normale interiktale EEGs werden akzeptiert, wenn der Patient andere Diagnosekriterien erfüllt, wie zum Beispiel eine hinreichend belegte klinische Vorgeschichte der Epilepsie. • Eine CT oder eine MRT innerhalb der letzten zehn Jahre, das eine progressive Erkrankung als Ursache für die Epilepsie ausschließt. • Unkontrollierte fokale Anfälle trotz Behandlung mit zumindest zwei verschiedenen AEDs innerhalb der letzten ca. zwei Jahre. • Während der sechs-wöchigen Prärandomisierungs-Phase fünf oder mehr fokale Anfälle (mit zwei oder mehr Anfällen innerhalb jeder der zwei drei-wöchigen Perioden) und ohne anfallsfreies 25-tägiges Intervall während der sechs Wochen, dokumentiert anhand eines durch einen Studienarzt validierten Anfallstagebuchs. Es zählen dabei nur einfach-fokale Anfälle mit motorischen Symptomen, komplex-fokale Anfälle und komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung. • Patienten, die mit einem, zwei oder maximal drei zugelassenen AEDs in stabiler Dosierung behandelt werden. Nur eines dieser Medikamente darf eine induzierende Substanz sein (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon). • Patienten, die mit der gleichen Kombination von AEDs in stabiler Dosierung über einen Monat (oder nicht weniger als 21 Tage) vor der ersten Visite behandelt wurden. Falls eine neue Therapie mit anderer Kombination begonnen wurde, sollte diese in unveränderter Dosierung über zwei Monate (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins verabreicht worden sein. • Falls eine stabile Dosierung (nicht der notfallmäßige Gebrauch) eines Benzodiazepins für die Behandlung der Epilepsie (bzw. von Angstzuständen oder Schlafstörungen) verwendet wird, sollte sie seit einem Monat (oder nicht weniger als 21 Tage) vor der ersten Visite stabil verwendet worden sein. Wenn Benzodiazepine für die Behandlung von Epilepsie, Angstzuständen oder Schlafstörungen verwendet werden, wird es als AED gezählt, so dass zusätzlich noch ein bis maximal zwei zusätzliche AEDs erlaubt sind. • Ein Vagus Nerv-Stimulator ist erlaubt, wenn er \geq fünf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Monate vor der ersten Visite implantiert wurde. Die Parameter des Stimulators konnten für einen Monat (oder nicht weniger als für 21 Tage) vor der ersten Visite und darauf folgend im Studienverlauf nicht verändert werden.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer Studie mit Anwendung eines Entwicklungspräparates innerhalb eines Monats (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins oder innerhalb von etwa fünf Halbwertszeiten der dort untersuchten Substanz, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. • Schwangerschaft, Stillzeit. • Teilnahme an früheren Perampanel-Studien. • Vorliegen von ausschließlich einfach-fokalen Anfällen ohne motorische Symptome. • Vorliegen von primär generalisierten Epilepsien oder Anfällen, wie Absencen und/oder myoklonische Epilepsien. • Vorliegende oder früher Diagnose eines Lennox-Gastaut-Syndrom. • Vorliegen eines Status epilepticus innerhalb von etwa 12 Monaten vor Visite eins. • Eine Häufung von Anfällen (Anfallscluster), innerhalb derer einzelne Anfälle nicht mehr gezählt werden konnten. • Psychogene Anfälle in der Vorgeschichte. • Hinweis auf klinisch relevante Erkrankungen (z.B. kardiale, respiratorische, gastrointestinale oder Nieren-Erkrankungen), die nach Ansicht des Studienarztes/ der Studienärzte die Sicherheit von Patienten oder den Studienablauf gefährden könnten. • Geplanter und/ oder vereinbarter epilepsiechirurgischer Eingriff innerhalb von sechs Monaten nach Visite eins. Frühere, erfolglose chirurgische Eingriffe sind erlaubt. • Hinweis auf eine relevante, akute Lebererkrankung. Stabile Erhöhungen der Leberenzyme ALT und AST aufgrund der Medikation während der Studie sind erlaubt, wenn sie das Dreifache der ULN nicht überschreiten. • Hinweis auf eine relevante, akute hämatologische Erkrankung: Anzahl weißer Blutzellen (WBC) $\leq 2.500/\mu\text{l}$ ($2,5^9/l$) Blut und absolute Anzahl Neutrophile $\leq 1.000/\mu\text{l}$ ($1^9/l$). • Vorliegen einer klinisch relevanten EKG-Veränderung, einschließlich QTc-Verlängerung ($>450\text{msec}$). • Vorliegen einer psychotischen und/oder instabilen wiederkehrenden affektiven Störung, belegt durch die Einnahme von Neuroleptika oder Vorliegen eines Suizidversuchs innerhalb der letzten zwei Jahre. • Vorliegen einer progressiven Erkrankung des ZNS, einschließlich degenerativer ZNS-Erkrankungen und progressiver Tumore. • Vorliegen einer Drogen- oder Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte der letzten etwa zwei Jahre. • Vorliegen von bekannten multiplen Allergien gegen Arzneimittel oder einer schwerwiegenden Reaktion nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einnahme eines AEDs, einschließlich dermatologischer (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom), hämatologischer oder organotoxischer Reaktionen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn Felbamat bereits in Zusatztherapie eingenommen wird, muss dies seit mindestens zwei Jahren der Fall sein und bei stabiler Dosierung seit mindestens zwei Monaten (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins eingesetzt werden. Bei diesen Patienten darf unter Felbamat kein Leberfunktionstest über dem dreifachen des ULN, eine Anzahl weißer Blutkörperchen $\leq 2.500/\mu\text{l}$ ($2,5^9/l$), keine Thrombozyten unter $100.000/\text{mm}^3$ oder ein anderes Anzeichen einer Leberfunktions- oder Knochenmarksstörung aufgetreten sein. Wenn Patienten zu einem früheren Zeitpunkt Felbamat erhielten, muss die Behandlung mindestens zwei Monate (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins beendet worden sein. • Gleichzeitige Einnahme von Vigabatrin. Bei früherer Vigabatrin-Einnahme muss Vigabatrin mindestens etwa fünf Monate vor Visite eins abgesetzt worden sein, außerdem dürfen keine durch Vigabatrin verursachten klinisch signifikanten perimetrisch nachweisbaren Gesichtsfelddefekte aufgetreten sein. • Gleichzeitige Einnahme von Barbituraten (mit Ausnahme zur Behandlung von Anfällen) innerhalb eines Monats (oder nicht weniger als für 21 Tage) vor Visite eins. • Bei intermittierendem, notfallmäßigem Gebrauch von Benzodiazepinen (eine oder zwei Dosen über eine Periode von 24 Stunden wird als einmaliger Gebrauch angesehen) zwei oder mehr Einnahmen innerhalb einer Ein-Monats-Periode vor Visite eins. • Jede Gegebenheit, die den Patienten nach Ansicht des Untersuchers untauglich für die Teilnahme an der Studie macht. <p>Länderspezifische Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutschland: Patienten, die durch behördliche oder gerichtliche Anordnung einer Institution anvertraut waren, werden von der Studie ausgeschlossen Frankreich: Betreute Menschen werden entsprechend der französischen Rechtsverordnung (Personen unter Pflegschaft und Vormundschaft) ausgeschlossen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Jacqueline A. French MD, New York NY, USA; 84 Untersuchungszentren in Australien, Österreich, Belgien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Indien, Israel, Italien, Niederlande, Russland, Südafrika, Schweden, Großbritannien und USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie bestand aus drei Phasen: - Prärandomisierungs_Phase: Dauer: sechs Wochen, Patienten dokumentieren die Anfallshäufigkeit in einem täglichen Tagebuch. Visite eins war für die Prärandomisierungs-Phase geplant. - Doppelblind-Phase: Dauer: 19 Wochen Randomisierte Zuteilung der Patienten in eine von drei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppen nach einem 1:1:1 Schema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazebo • Perampane 8mg/Tag • Perampanel 12mg/Tag <p>Die Doppelblind-Phase teilt sich in zwei Phasen, eine sechs-wöchige Titrations-Phase und eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase.</p> <p>In der Titrations-Phase erhielten die Patienten die Studienmedikation in wöchentlich ansteigender Dosierung. Dabei erhielten alle Patienten sechs Tabletten von identischem Aussehen.</p> <p>Dosierung zum Start der Titrations-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazebo: sechs Plazebo Tabletten • Perampanel 8mg/Tag: fünf Plazebo Tabletten + eine Perampanel 2mg Tablette • Perampanel 12mg/Tag: fünf Plazebo Tabletten + eine Perampanel 2mg Tablette <p>Während der sechs-wöchigen Titrations-Phase wurde die Dosis von Perampanel in den beiden Perampanel-Gruppen in 2mg Schritten pro Woche gesteigert. Dazu wurde jede Woche eine Plazebo Tablette gegen eine Tablette mit 2mg Perampanel ausgetauscht, bis die für die jeweilige Gruppe vorgesehene Dosis erreicht wurde. Die Visiten zwei bis fünf waren für die Titrations-Phase geplant. Im Falle des Auftretens von untolerierbaren UEs konnte nach Ermessen des Studienarztes der Patient mit der momentanen Dosierung weiterbehandelt werden oder auf eine zuvor vertragene Dosierung rückdosiert werden.</p> <p>In der Erhaltungs-Phase wird durchgehend die beabsichtigte Dosis verabreicht, die am Ende der Titrations-Phase erreicht wurde. Die Visiten sechs bis acht waren für die Erhaltungs-Phase geplant. Im Falle des Auftretens von untolerierbaren UEs konnte nach Ermessen des Studienarztes der Patient mit der momentanen Dosierung weiterbehandelt werden oder auf eine zuvor vertragene Dosierung rückdosiert werden.</p> <p>- Nachbeobachtungs-Phase:</p> <p>Dauer: vier Wochen</p> <p>Patienten, die frühzeitig aus der Doppelblind-Phase genommen wurden oder die diese beendet hatten, nicht aber an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer vier-wöchigen Nachbeobachtungs-Phase zu einer abschließenden Visite.</p> <p>Während der Nachbeobachtungs-Phase erhielten die Patienten ihre jeweilige antiepileptische Medikation wie zur Baseline und führten das Patiententagebuch weiter. Die Visite neun war für die Nachbeobachtungs-Phase geplant.</p> <p>Einnahme der Studienmedikation:</p> <p>Perampanel wurde in Form von Tabletten zu 2mg verabreicht, die Plazebo Tabletten wiesen ein identisches Aussehen auf.</p> <p>Alle Dosierungen wurden einmal täglich vor dem Zubettgehen mit Nahrung eingenommen.</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <p>Mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zum Ausgangswert. Der Endpunkt wurde auf Basis des ITT Analysis Sets (ITT AS) und des Full ITT Analysis Set (ITT FAS) unter Berücksichtigung aller fokalen Anfälle in der Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase ermittelt. Die Häufigkeit der Anfälle wurde aus den Patiententagebüchern entnommen. Alle Patienten oder deren Betreuer mussten während der gesamten Studiendauer täglich in einem Patiententagebuch die Zahl und den Typ der aufgetretenen Anfälle dokumentieren. Die Tagebücher wurden bei jeder Visite (von der ersten bis zur siebten Visite) und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch ausgeteilt. Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erhielten auch bei Visite acht ein Tagebuch. Ausgefüllte Tagebücher wurden bei jeder Visite von Visite zwei bis acht (bis Visite neun bei Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen) einbehalten.</p> <p>Zu dokumentieren waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle einfach-fokale Anfälle (mit oder ohne motorische Beteiligung) • alle komplex-fokale Anfälle • alle sekundär generalisierte Anfälle <p>Die Patienten wurden durch Fachpersonal instruiert. Die korrekte Führung des Tagebuchs wurde kontrolliert. Um eine korrekte Klassifizierung der Anfälle zu gewährleisten, wurde das Patiententagebuch im Rahmen der ersten und zweiten Visite zusammen mit dem Patienten überprüft. Die mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage war für die EU-Zulassung das sekundäre Zielkriterium.</p> <p>Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$) wurde über die Häufigkeit fokaler Anfälle in der Erhaltungs-Phase anhand des ITT AS, des ITT FAS und des ITT Analysis Sets for Responder Rate (ITT RRAS) ermittelt. Die Analyse wurde auf Anraten der EMA für die Erhaltungs-Phase durchgeführt. Die Responder-Rate war das primäre Zielkriterium für die EU-Zulassung und das oberste sekundäre Zielkriterium bei anderen Zulassungen. Die Anzahl der Anfälle wurde wiederum den Patiententagebüchern entnommen.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage während der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert anhand des ITT AS und des ITT FAS. Die Anzahl der Anfälle wurde aus den Patiententagebüchern entnommen.</p> <p>Für die Dosis-Wirkungsanalyse der Anfallshäufigkeit wurde die Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage im Vergleich zum Ausgangswert anhand der ITT AS und der ITT</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>FAS analysiert. Die Anzahl der Anfälle wurde aus den Patiententagebüchern entnommen.</p> <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage von sekundär generalisierten Anfällen (engl. secondarily generalized seizures only) auf Basis der Patiententagebücher. • Veränderung der Anzahl anfallsfreier Tage pro 28 Tage auf Basis der Patiententagebücher. • Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen auf Basis der Patiententagebücher. • 75% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 75\%$). • Veränderung der Lebensqualität anhand des QOLIE-31-P. Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die QOLIE-31-P Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität von den Patienten, die zu Studienbeginn 16 Jahre oder älter waren, ausgefüllt. Der QOLIE-31-P erfasst die Veränderung der Lebensqualität während der letzten vier Wochen. • Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) auf Basis der Patiententagebücher. • Responder-Rate bei sekundär generalisierten fokalen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) auf Basis der Patiententagebücher. • Prozentualer Anteil der Patienten mit Anstieg/Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage auf Basis der Patiententagebücher. • Veränderung des CGI. Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die Fragebögen zur Veränderung des CGI durch die Studienärzte ausgefüllt. • Veränderung des PGI. Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die jeweiligen Fragebögen zur Veränderung des PGI durch die Patienten ausgefüllt. • Auflistung der mittleren und medianen prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit der fokalen Anfälle und der 50% Responder-Rate pro Visite. • Dauer bis zum ersten, dritten, sechsten, neunten und zwölften Anfall während der Behandlung auf Basis der Patiententagebücher.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten 50%-Response auf Basis der Patiententagebücher. <p>Sicherheitsvariablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung gleichzeitig eingenommenen Medikamenten bei jeder Visite. • Erfassung gleichzeitig eingenommenen AEDs bei jeder Visite. • UEs wurden bei jeder Visite nach Visite eins abgefragt. • Compliance wurde bei jeder Visite nach Visite zwei abgefragt. • Messung der Vitalparameter, der Größe und des Gewichts wurden bei jeder Visite. • Eine vollständige physische Untersuchung wurde beim der ersten, zweiten, achten und neunten Visite durchgeführt sowie bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch. • Eine vollständige neurologische Untersuchung wurde bei der ersten, zweiten, achten und neunten Visite durchgeführt sowie beim der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch. • Laboruntersuchungen wurden bei jeder Visite vorgenommen, außer bei Visite drei und vier. • Eine konventionelles EKG wurde bei der ersten, zweiten, achten und neunten Visite durchgeführt sowie beim der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch. <p>Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Plasmakonzentration der AEDs wurde bei jeder Visite gemessen, außer bei Visite drei bis fünf. • Die Plasmakonzentration von Perampanel wurde bei den Visiten sechs bis neun gemessen. <p>Erfassung der Studienabbruchsgründe:</p> <p>Es gab vier Fragebögen zum Therapieabbruch. Der erste Fragebogen wurde bei Visite zwei ausgefüllt. Der zweite Fragebogen wurde von Patienten die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen und Patienten die zwischen Visite zwei und acht die Studie abbrechen ausgefüllt. Der dritte Fragebogen wurde acht Tage (± 2) nach Erhalt der letzten Dosis von Perampanel telefonisch abgefragt. Der vierte Fragebogen wurde bei der letzten Visite in der Nachbeobachtungs-Phase abgefragt..</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderung der zur Auswertung der Zielkriterien verwendeten Populationen und Analysis Sets:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Änderung erfolgte mit einem Brief am 8. Januar 2009. Alle Studienzentren wurden instruiert, alle sekundär generalisierten Anfälle (einfach wie auch komplex) unter dem Oberbegriff „komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung (engl. complex partial seizures with secondary generalization only)“ zu berichten, um den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Guidelines des International League Against Epilepsy (ILAE) zur Vollständigkeit der Daten zu entsprechen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um den Anforderungen der FDA zu entsprechen, wird in diesem Studienbericht (und in den Berichten zu den anderen Phase III Studien) die Beurteilung der Wirksamkeitsanalyse zur medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfällen pro 28 Tage über die gesamte Doppelblind-Phase auf Basis des ITT FAS Population im Vordergrund stehen. Trotzdem werden auch alle im Protokoll definierten Analysen im Studienbericht aufgeführt werden. • Die Auswertung des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde erweitert. Die Auswertung wurde auf Basis der Daten von Patienten durchgeführt, die die Erhaltungs-Phase vollständig durchlaufen haben und für die Patienten für die Daten von wenigstens 28 Tagen Behandlung vorlagen. • Die Auswertung des CGI und des PGI wurde dahingehend geändert, dass sie den Vergleich von Patienten, die sich deutlich oder sehr deutlich verbessert hatten mit allen übrigen Patienten ermöglicht. <p>Es gab eine globale Änderung des Protokolls („Amendment 01“- am 20. März 2009) zu einem Zeitpunkt, zu dem 109 Patienten bereits in die Studie aufgenommen worden waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Untersuchung von Photosensitivität, Entzugssymptome und pharmakogenomischer Tests als explorative Endpunkte und Hinzufügen der Fragebögen zu Photosensitivität und Entzugssymptomen zur Liste der zu untersuchenden Sicherheitsparameter. Der Fragebogen zur Photosensitivität musste vom Patienten bei Visite acht oder bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt werden. • Klärung, dass das QT-Intervall zu korrigieren sei (QTc) und Spezifikation dass die nach „Bazett's Correction Formula“ korrigierten QTc durch das zentrale Elektrokardiographie (EKG)-Labor an den Untersucher gemeldet wird. • Alle Studienzentren wurden instruiert, alle sekundär generalisierten Anfälle (einfach wie auch komplex) unter dem Oberbegriff „komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung (engl. complex partial seizures with secondary generalization only)“ zu berichten, um den Guidelines des ILAE zur Vollständigkeit der Daten zu entsprechen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basierend auf den Ergebnissen aus Phase-II-Studien bei Patienten mit Epilepsie wurde angenommen, dass in der Erhaltungs-Phase im Vergleich zur Prärandomisierungs-Phase die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage in der Placebo-Gruppe bei 10% und in der Gruppe mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wird bei 32% im ITT-Analysis Set liegen wird. Dementsprechend hätte eine Fallzahl von 120 Patienten in jeder Behandlungsgruppe des ITT-Analysis Sets eine Power von 83%, um einen Unterschied von 22% bei der Anfallshäufigkeit (angenommen wird dabei eine übliche</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Standardabweichung von 56%) zwischen Placebo und jeder mit Perampanel behandelten Gruppe im Wilcoxon Rangsummen-Test mit einem beidseitigen Signifikanz-Niveau von 0,05 aufzudecken.</p> <p>Um den Patienten, die randomisiert, aber nicht in das ITT-Analysis Set eingeschlossen werden, Rechnung zu tragen, sollte die Fallzahl pro Behandlungsgruppe bei ca. 125 liegen.</p> <p>Basierend auf der veranschlagten Fallzahl von 120 Patienten pro Behandlungsgruppe hatte die Studie eine Power von 90%, um einen Unterschied der Behandlungen von 16% in der Responder-Rate (10% in der Placebo-Gruppe und 26% mit Perampanel-Behandlung) mit einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 im 2-Gruppen-Vergleich mit dem Chi-Quadrat-Test aufzudecken.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Im Rahmen der Studie waren keine Interimsanalysen vorgesehen.</p> <p>Patienten konnten die Studie jederzeit auf eigenen Wunsch hin aus Sicherheitsgründen oder aus persönlichen Gründen abbrechen.</p> <p>Aus folgenden Gründen konnten Patienten aus vorzeitig der Studie entfernt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwerwiegendes oder nicht tolerierbares unerwünschtes Ereignis. • interkurrente Erkrankung, die nach Ansicht des Untersuchers oder des Sponsors die Studie beeinträchtigt oder den Patient gefährdet hätte. • Wunsch des Patienten, des Untersuchers oder des Sponsors, sei es aus organisatorischen oder anderen Gründen . <p>Patienten, welche die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten, wurden angehalten auch die folgenden Visiten wahrzunehmen und die entsprechenden Fragebögen auszufüllen, in welchen die Gründe für den Studienabbruch dokumentiert wurden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Generierung der zufälligen Zuteilung erfolgte über ein Computerprogramm, welches mit Hilfe eines Pseudozufallszahlengenerator eine Liste an Zufallszahlen generierte. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker überprüft und nach Genehmigung verschlossen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Zentrale Randomisierung mit Zuteilung von Medikationsnummern mittels eines interaktives Sprachdialogsystem IVRS.</p> <p>Vom Anbieter wurden nummerierte Behälter mit Studienmedikation bereitgestellt.</p> <p>Placebo-Tabletten hatten ein identisches Aussehen.</p> <p>Unterschiedliche einzunehmende Tablettenzahlen wurden durch Placebo-Tabletten ergänzt, so dass alle Patienten dieselbe</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tablettenanzahl einnehmen.</p> <p>Die Geheimhaltung der Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe war gewährleistet.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Es wurde ein IVRS verwendet, mit dem sicher-gestellt werden konnte, dass die Gruppenzuteilung weder reproduzierbar noch vorhersehbar war. Diese führte die zentrale computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe anhand von fünfstelligen Medikationsnummern durch.</p> <p>Bei der Registrierung eines Patienten und nachdem die erste Visite erfolgreich durchlaufen war, fand eine Kontaktaufnahme des Untersuchers oder eines Mitarbeiters mit dem IVRS zur Registrierung der Patienteninformationen statt.</p> <p>Die Randomisierung des Patienten erfolgte bei der zweiten Visite durch die Zuteilung einer Randomisierungsnummer durch das IVRS. Bei jedem geplanten Untersuchungstermin oder jeder Dosisanpassung nahm der Untersucher mit dem IVRS Kontakt auf, um die Untersuchung oder die Dosisanpassung dokumentieren zu lassen, eine fünfstellige Medikationsnummer und/ oder Abgabeinstruktionen zu erhalten.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Eine Verblindung von Patienten, Studienpersonal und Mitarbeitern des Sponsors war sichergestellt. Siehe auch Punkte 9 und 10.</p> <p>Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.</p> <p>Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung.</p> <p>Aufbewahrung einer „Master-Liste“ aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag.</p> <p>Möglichkeit der Entblindung via IVRS nur im Notfall – Kein Behandlungscode wurde geöffnet, bevor die Datenbank geschlossen war.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entfällt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <p>Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage wurde auf Basis des ITT AS und des ITT FAS ausgewertet. Die Veränderung wurde sowohl über die Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase als auch über die gesamte Doppelblind-Phase analysiert. Dabei wurde ein LOCF Ansatz gewählt. Die Baseline der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage und die prozentuale Veränderung pro 28 Tage während der Behandlung wurden rang-transformiert. Es erfolgte eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) der rang-transformierten prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit, bei der die Behandlung und die gepoolten Länder als Faktoren und der rang-transformierte Ausgangswert der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage als Kovariate dienten.</p> <p>Die primäre Maßzahl der Analyse ist der Median, da die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit eine erwartete unregelmäßige Verteilung annahm. Zum besseren Vergleich der Behandlungseffekte zwischen den Behandlungsgruppen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde der Hodges-Lehmann Schätzer und das dazugehörige 95%-KI für die Behandlungseffekte gebildet.</p> <p>Die Robustheit des Analyseergebnisses wurde mittels ANCOVA der log-transformierten Daten untersucht. Es wurde das gleiche statistische Model für die log-transformierten Daten verwendet wie für rang-transformierte Daten.</p> <p>Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit bei Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$) wurde für das ITT AS, das ITT FAS und das ITT RRAS ermittelt. Die Analyse wurde auf Anraten der EMA für die Erhaltungs-Phase durchgeführt. Die Analyse der Reduktion der Anfallshäufigkeit bezogen auf die Baseline wurde dabei mittels eines für die gepoolten Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt.</p> <p>Ein geschlossenes, sequentielles Testverfahren wurde angewandt um den sog. „family-wise“ Typ-I-Fehler bei den Analysen der primären Zielvariablen für Mehrfachmessungen zu beherrschen.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Bei der Analyse wurde das gleiche Modell und die gleiche Methodik wie bei der Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage angewendet.</p> <p>Die Dosis-Wirkungsanalyse der Anfallshäufigkeit wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS durchgeführt. Die Analyse wurde mittels einer rang-transformierten ANCOVA mit beidseitigem, Signifikanzniveau von 0,1. Die Behandlung und die gepoolten Länder dienten dem Model als Faktoren und die rang-transformierte Anfallshäufigkeit der Prärandomisierungs-Phase als Kovariate.</p> <p>Explorative Zielkriterien:</p> <p>Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen (engl. complex partial seizures with secondary generalization only) pro 28 Tage wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS ermittelt. Bei der Analyse wurde das gleiche Modell und die gleiche Methodik wie bei der Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage angewendet.</p> <p>Der Anteil der anfallsfreien Tage pro 28 Tage bezogen auf die Baseline wurde anhand des ITT RAS analysiert. Zur Analyse wurde eine ANCOVA mit Behandlung und gepoolten Ländern als Faktoren und Anzahl der anfallsfreien Tage zur Baseline als Kovariate verwendet.</p> <p>Der prozentuale Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde anhand des ITT RAS ermittelt. Als Verfahren</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde Fischer's exakter Test verwendet.</p> <p>Die Ergebnisse des QOLIE-31-P wurden anhand des ITT FAS ermittelt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse umfasst deskriptive Statistik, Auflistung, Korrelation und Balkendiagramme.</p> <p>Die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet.</p> <p>Die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die eine Reduktion oder einen Anstieg der Anfallshäufigkeit um 25% Inkremente/ Dekremente pro 28 Tage erfuhren, wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Die Analyse wurde mittels des Chi-Quadrat Test bezogen zur Baseline durchgeführt. (Basis für die Berechnung der 75% Responder-Rate).</p> <p>Die Veränderung des CGI wurde anhand des ITT FAS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet.</p> <p>Die Veränderung des PGI wurde anhand des ITT FAS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet.</p> <p>Die Dauer bis zum 1. Anfall (dritten, sechsten, neunten und zwölften Anfall) wurde anhand des ITT FAS ermittelt. Die Dauer wurde über die Kaplan-Meier Methode berechnet.</p> <p>Die Zusammenfassung der medianen und mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit und die Responder-Rate pro Visite wurden aufgeführt auf Basis des ITT AS und des ITT FAS.</p> <p>Die Dauer bis zur ersten 50% Response-Rate wurde errechnet auf Basis des ITT FAS.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für Anfallshäufigkeit und Responder-Rate auf Basis des ITT FAS durchgeführt:</p> <p><i>Deskriptive Statistik</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 18, 18-64, 65+ Jahre) • Geschlecht (M/ F) • Herkunft (weiß/ nicht-weiß) • Land

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an AEDs bei Behandlungsbeginn <p>Analyse mit unterschiedlichem AS: Die Zusammenfassung der medianen und mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit und die Responder-Rate pro Visite wurden aufgeführt auf Basis des ITT AS und des ITT FAS.</p> <p>Die Dauer bis zur ersten 50% Response-Rate wurde errechnet auf Basis des ITT FAS.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Geplant waren 375 Patienten. Randomisiert wurden 389 Patienten. Zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhielten 386 Patienten (Auswertung der Sicherheitsdaten). Von diesen beendeten 321 Patienten die Studie. Im Full ITT Analysis Set wurden 386 Patienten berücksichtigt.</p> <p>Beschreibung der Analyse Sets</p> <p>Das ITT FAS beinhaltet alle randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Doppelblind-Phase vorlag.</p> <p>Das ITT AS beinhaltet randomisierte Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten und von denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Doppelblind-Phase vorlagen.</p> <p>Das ITT RRAS umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt wurden, die Studienmedikation erhielten und die während der Erhaltungs-Phase mindestens eine Dosis Studienmedikation eingenommen hatten und für die mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Erhaltungs-Phase vorlag. Dieses Set wurde ausschließlich für Sensitivitätsanalysen der Responder-Rate verwendet.</p> <p>Das Per Protokoll Analysis Set (PP AS) umfasste alle Patienten des ITT AS, für die keine schwerwiegenden Protokoll-Abweichungen bekannt waren, die zu mindestens 80% der Studienmedikation in der Doppelblind-Phase eingenommen hatten und die zumindest während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Dieses Set wurde ausschließlich für Sensitivitätsanalysen verwendet.</p> <p>Das Per Protokoll Analysis Set for Responder Rate (PP RR AS) umfasste alle Patienten des RR AS, für die keine schwerwiegenden Protokoll-Abweichungen bekannt waren, die zu mindestens 80% der Studienmedikation eingenommen hatten und die zumindest während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Dieses Set wurde ausschließlich für Sensitivitätsanalysen verwendet.</p> <p>Das modifizierte Per Protokoll Analysis Set (MPP AS) umfasste alle Patienten des ITT AS, für die keine schwerwiegenden Protokollabweichungen, die das Ergebnis zur</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wirksamkeit hätten beeinflussen können, bekannt waren, die zu mindestens 80% während der Doppelblind-Phase die Studienmedikation eingenommen hatten und die zumindest während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Die Definition der Protokollabweichungen war strikter gewählt für das PP AS als für das MPP AS, wodurch weniger Patienten ausgeschlossen wurden.</p> <p>Das modifizierte Per Protokoll Analysis Set for Responder Rate (MPP RR AS) umfasste alle Patienten des RR AS, für die keine schwerwiegenden Protokollabweichungen, die das Ergebnis zur Wirksamkeit hätten beeinflussen können, bekannt waren, die zu mindestens 80% während der Doppelblind-Phase die Studienmedikation eingenommen hatten und die zumindest während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Die Definition der Protokollabweichungen war strikter gewählt für das PP AS als für das MPP AS, wodurch weniger Patienten ausgeschlossen wurden.</p> <p>Das Completer Analysis Set (C AS) umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und die die gesamte Studiendauer bis zum Studienende durchlaufen hatten.</p> <p>Das Safety Set (S AS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden, Studienmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Untersuchung nach Behandlungsbeginn vorlag.</p> <p>Plazebo-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 138 Patienten wurden randomisiert. • 136 Patienten erhielten Studienmedikation. • 136 Patienten wurden in die ITT FAS eingeschlossen. • 135 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 125 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 125 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 116 Patienten wurden in das PP RR AS eingeschlossen. • 132 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 122 Patienten wurden in das MPP RR AS eingeschlossen. • 120 Patienten wurden in das C AS eingeschlossen. • 136 Patienten wurden in die S AS eingeschlossen. <p>8mg/Tag Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 130 Patienten wurden randomisiert. • 129 Patienten erhielten Studienmedikation. • 129 Patienten wurden in die ITT FAS eingeschlossen. • 126 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 118 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 116 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 108 Patienten wurden in das PP RR AS eingeschlossen. • 124 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 114 Patienten wurden in das MPP RR AS eingeschlossen. • 108 Patienten wurden in das C AS eingeschlossen. • 129 Patienten wurden in die S AS eingeschlossen. <p>12mg/Tag Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 121 Patienten wurden randomisiert. • 121 Patienten erhielten Studienmedikation. • 121 Patienten wurden in die ITT FAS eingeschlossen. • 118 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 104 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 114 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 99 Patienten wurden in das PP RR AS eingeschlossen. • 118 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 102 Patienten wurden in das MPP RR AS eingeschlossen. • 93 Patienten wurden in das C AS eingeschlossen. • 121 Patienten wurden in die S AS eingeschlossen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Plazebo-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein Patient wegen fehlender Compliance (ohne Behandlung). - ein Patient wegen Screening-Fehler. - vier Patienten (2,9%) wegen UEs. - sechs Patienten (4,4%) wegen persönlicher Entscheidung. - ein Patienten (<1%) wegen unzureichendem Therapieeffekt. - ein Patienten (<1%) wegen fortschreitender Erkrankung. - vier Patienten (2,9%) wegen administrativen oder anderer Gründe. <p>8mg/Tag Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein Patient wegen Unfähigkeit die Prüfsubstanz zu schlucken (ohne Behandlung). - 11 Patienten (8,5%) wegen UEs. - sieben Patienten (5,4%) wegen persönlicher Entscheidung. - drei Patienten (2,3%) wegen administrativen oder anderer Gründe. <p>12mg/Tag Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein Patient wegen Nicht-Erfüllen der Selektionskriterien (ohne Behandlung). - 23 Patienten (19,0%) wegen UEs. - vier Patienten (3,3%) wegen persönlicher Entscheidung. - ein Patient (<1%) wegen unzureichendem Therapieeffekt.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der	Die Studie wurde zwischen dem 20. Mai 2008 und dem 14. Januar 2011(Sperrung der Datenbank) durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
^a nach CONSORT 2010.		

Quellen: Clinical Study Report 305, Clinical Study Protocol 305, ClinicalTrials.gov Volltext- und Tabellenansicht

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse; AED: engl. Antiepileptic Drug; AEDs: engl. Antiepileptic Drugs; ITT: engl. Intention to Treat; ITT AS: engl. Intention to Treat Analysis Set; ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; SAS: engl. Safety Analysis Set; CAS: engl. Completer Analysis Set; QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire; DNA: engl. Deoxyribonucleic acid; EEG: Elektroenzephalografie; EKG: Elektrokardiogramm; ANCOVA: engl. Analysis of covariance; WBC: engl. White blood cell; ULN: engl. Upper Limit of normal; MPPAS: engl. Modified Per Protocol Analysis Set; PPAS: engl. Per Protocol Analysis Set; ILAE: engl. International League Against Epilepsy; IVRS: engl. Interactive Voice Response System; CGI: engl. Clinical Global Impression; PGI: engl. Patients Global Impression; FDA: engl. Food and Drug Administration; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ITTRRAS: engl. Intention to Treat Response Rate Analysis Set; EMA: European Medicines Agency

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

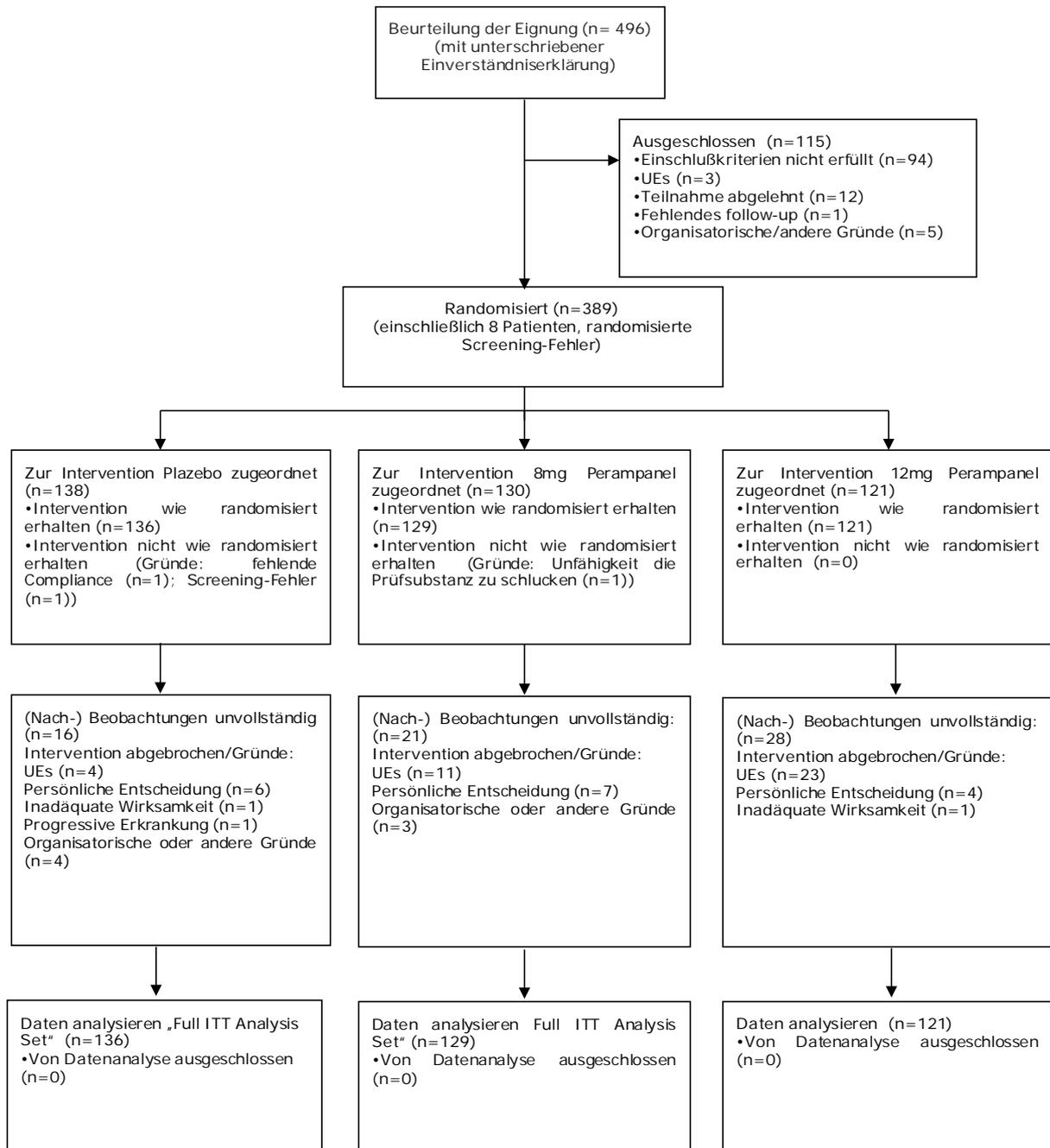


Tabelle 4-251 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 306

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von drei verschiedenen Dosierungen von Perampanel (2mg, 4mg und 8mg pro Tag) als Zusatztherapie bei Patienten mit therapieresistenten fokalen Anfällen. Das sekundäre Studienziel war die Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel bei diesen Patienten.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen unterschiedlicher Dosisstärke mit drei Phasen: Prärandomisierung, Doppelblind-Phase, Nachbeobachtungs-Phase. Die Doppelblind-Phase ist in eine Titrations-Phase und eine Erhaltungs-Phase unterteilt. Zuteilungsverhältnisse: 1:1:1:1, für Behandlung mit Perampanel 2 mg täglich, Perampanel 4mg täglich Perampanel 8mg täglich und Placebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Eine Änderung auf globaler Ebene wurde mit „Amendment 01“ am 20. März 2009 eingeleitet; zu diesem Zeitpunkt waren bereits 146 Patienten als Teilnehmer in die Studie aufgenommen worden: <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Untersuchung von Photosensitivität und Entzugssymptome als explorative Endpunkte und Hinzufügen von Fragebögen zu Photosensitivität und Entzugssymptomen zur Liste der zu untersuchenden Sicherheitsparameter. • Klärung, dass das QT-Intervall (QTc) zu korrigieren sei und Spezifikation, dass die nach „Bazett's Correction Formula“ korrigierte QTc durch das zentrale EKG-Labor an den Untersucher gemeldet wird. • Definition des Studienendes als Datum der Schließung der Datenbank, um sicherzustellen, dass alle Daten nach der letzten Untersuchung eines Patienten gesammelt, gesichert und sorgfältig bereinigt waren. • Löschen der Textstelle, nach welcher die Patienten angehalten waren, die Sonnenexposition zu minimieren und Hinzufügen einer Textpassage, die den Patienten mit Hautveränderungen im Zusammenhang mit Lichtexposition empfahl, dies mit ihrem Arzt zu besprechen. • Klarstellung, wie die Ergebnisse des Drogenscreenings im Urin vom Untersucher gehandhabt werden sollten. • Spezifizierung, dass der Untersucher das Tagebuch zusammen mit den Patienten bei Visite eins und zwei begutachten sollte, um eine korrekte Klassierung der Anfälle sicherzustellen. • Anpassung des Alters für das Ausfüllen des QOLIE-31-P, zur Sicherung der Konsistenz mit bereits akzeptierten länder-spezifischen Änderungen. • Aufnahme von spezifischen Informationen über das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheits-Monitoring durch das DMC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass mikroskopische Urinuntersuchungen nur als außerplanmäßiger Wiederholungstest nach Ermessen des Untersuchers durchgeführt werden sollte. <p>Sieben länderspezifische Änderungen werden aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutschland (vor Einschluss des ersten Patienten): Änderung der unteren Altersgrenze von 12 auf 18 Jahre. • Deutschland (nach Einschluss von zwei Patienten): Patienten, die ihre eigene Einverständniserklärung nicht selbst einreichen können, werden ausgeschlossen; Klärung, dass Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen; Spezifizierung, dass die Patienten für mindestens zwei Jahre mit mindestens zwei verschiedenen AEDs behandelt worden sein müssen; Ausschluss von Patienten, die durch behördliche oder gerichtliche Anordnung einer Institution anvertraut waren; den Studienteilnehmern ist das Autofahren verboten; Alter der Patienten, die den Fragebogen zum Einfluss auf die Lebensqualität QOLIE-31-P ausfüllen müssen, wird von 16 auf 18 angehoben; die Bedingungen für den Studienabschluss werden definiert. • Bulgarien (nach Einschluss eines Patienten): Änderung der unteren Altersgrenze von 12 auf 18 Jahre; Klärung, dass Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen. • Portugal (nach Einschluss von 13 Patienten): Klärung der Definition „Behandlungsresistenz“ in der Einleitung; Änderung der unteren Altersgrenze von 12 auf 18 Jahre; Klärung, dass Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen; Alter der Patienten, die den Fragebogen zum Einfluss auf die Lebensqualität QOLIE-31-P ausfüllen sollen, wird von 16 auf 18 angehoben. • Litauen (nach Einschluss von zwei Patienten): Änderung der unteren Altersgrenze von 12 auf 18 Jahre; Klärung, dass Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen; Revision des Einschlusskriteriums zur Verwendung von AEDs von „eins, zwei oder drei“ auf „zwei oder drei“; Alter der Patienten, die den Fragebogen zum Einfluss auf die Lebensqualität QOLIE-31-P ausfüllen sollen, wird von 16 auf 18 angehoben. • Indien (nach Einschluss von vier Patienten): Änderung der unteren Altersgrenze von 12 auf 18 Jahre; Klärung, dass Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen; Alter der Patienten, die den Fragebogen zum Einfluss auf die Lebensqualität QOLIE-31-P ausfüllen sollen, wird von 16 auf 18 angehoben. • China (nach Einschluss von 37 Patienten): Änderung der unteren Altersgrenze von 12 auf 18 Jahre; Klärung, dass Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen; Alter der Patienten, die den Fragebogen zum Einfluss auf die Lebensqualität QOLIE-31-P ausfüllen sollen, wird von 16 auf 18 angehoben. • Bulgarien (nach Einschluss von einem Patienten):

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderung der unteren Altersgrenze von 12 auf 18 Jahre; Klärung, dass Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegende Einverständniserklärung unterzeichnet von dem Patienten oder dem gesetzlichen Vormund. In Deutschland darf die vorliegende Einverständniserklärung nur durch den Patienten unterzeichnet sein. • Zuverlässig und willens, während der Studiendauer verfügbar zu sein, fähig Anfälle und UEs selbst zu dokumentieren oder durch einen Betreuer dokumentieren zu lassen. • Weibliche oder männliche Patienten, im Alter von 12 Jahren oder älter. In Deutschland, Bulgarien, Portugal, Litauen, Indien und China mussten die Patienten 18 Jahre oder älter sein. • Nicht-gebärfähige Frauen (operativ sterilisiert oder postmenopausal) und gebärfähige Frauen mit negativem Befund für die β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropin bei Visite eins und negativem Schwangerschaftstest (Urin) bei Visite zwei. Einverständnis der gebärfähigen Frauen, sexuell abinent zu sein oder zumindest eine akzeptable Methode der Kontrazeption zu verwenden, beginnend mit Visite eins, während der gesamten Studiendauer, und für zwei Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation. • Diagnostizierte Epilepsie mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung entsprechend der Klassifikation der ILAE. Die Diagnose einer lokalisationsbezogenen Epilepsie soll auf der klinischen Vorgeschichte in Verbindung mit einem EEG basieren. Normale interiktale EEGs werden akzeptiert, wenn der Patient andere Diagnosekriterien erfüllt, wie zum Beispiel eine hinreichend belegte klinische Vorgeschichte der Epilepsie. • Eine CT oder ein MRT innerhalb der letzten zehn Jahre, das eine progressive Erkrankung als Ursache für die Epilepsie ausschließt. • Unkontrollierte fokale Anfälle trotz Behandlung, mit mindestens zwei verschiedenen AEDs innerhalb der letzten ca. zwei Jahre. In Deutschland mussten die Patienten für mindestens zwei Jahre behandelt worden sein. • Während der sechs-wöchigen Prärandomisierungs-Phase fünf oder mehr fokale Anfälle (mit zwei oder mehr Anfällen innerhalb jeder der zwei dreiwöchigen Perioden) und ohne anfallsfreies 25-tägiges Intervall während der sechs Wochen, dokumentiert anhand eines durch einen Studienarzt validierten Anfallstagebuchs. Es zählen dabei nur einfach-fokale Anfälle mit motorischen Symptomen, komplex-fokale Anfälle und komplex-fokale Anfälle mit sekundäre Generalisierung. • Patienten, die mit einem, zwei oder maximal drei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zugelassenen AEDs in stabiler Dosierung behandelt werden. Nur eines dieser Medikamente darf eine induzierende Substanz sein (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon). In Litauen mussten die Patienten mit zwei oder maximal drei zugelassenen AEDs in stabiler Dosierung behandelt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit der gleichen Kombination von AEDs in stabiler Dosierung über ein Monat (oder nicht weniger als 21 Tage) vor der ersten Visite behandelt wurden. Falls eine neue Therapie mit anderer Kombination begonnen wurde, sollten diese in unveränderter Dosierung über zwei Monate (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins verabreicht worden sein. • Falls eine stabile Dosierung (nicht der notfallmäßige Gebrauch) eines Benzodiazepins für die Behandlung der Epilepsie (bzw. von Angstzuständen oder Schlafstörungen) verwendet wird, sollte sie seit einem Monat (oder nicht weniger als 21 Tage) vor der ersten Visite stabil verwendet worden sein. Wenn Benzodiazepine für die Behandlung von Epilepsie, Angstzuständen oder Schlafstörungen verwendet werden, wird es als AED gezählt, so dass zusätzlich noch ein bis maximal zwei zusätzliche AEDs erlaubt sind. • Ein Vagus Nerv-Stimulator ist erlaubt, wenn er > fünf Monate vor der ersten Visite implantiert wurde. Die Parameter des Stimulators konnten für einen Monat (oder nicht weniger als für 21 Tage) vor der ersten Visite und darauf folgend im Studienverlauf nicht verändert werden. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer Studie mit Anwendung eines Entwicklungspräparates innerhalb eines Monats (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins oder innerhalb von etwa fünf Halbwertszeiten der dort untersuchten Substanz, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. • Schwangerschaft, Stillzeit. • Teilnahme an früheren Perampanel-Studien. • Vorliegen von ausschließlich einfach-fokalen Anfällen ohne motorische Symptome. • Vorliegen von primär generalisierter Epilepsie oder Anfällen, wie Absencen und/oder myoklonische Epilepsien. • Vorliegende oder frühere Diagnose eines Lennox-Gastaut-Syndroms. • Vorliegen eines Status epilepticus innerhalb von etwa 12 Monaten vor Visite eins. • Eine Häufung von Anfällen (Anfallscluster), innerhalb derer einzelne Anfälle nicht mehr gezählt werden konnten. • Psychogene Anfälle in der Vorgeschichte. • Hinweis auf klinisch relevante Erkrankungen (z.B. kardiale, respiratorische, gastrointestinale, oder Nieren-Erkrankungen), die nach Ansicht des Studienarztes die Sicherheit des Patienten oder den Studienablauf gefährden könnten. • Geplanter und/oder vereinbarter epilepsiechirurgischer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eingriff innerhalb von sechs Monaten nach Visite eins. Frühere, erfolglose chirurgische Eingriffe sind erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweis auf eine relevante, akute Lebererkrankung. Stabile Erhöhungen der Leberenzyme ALT und AST aufgrund der Medikation während der Studie sind erlaubt, wenn sie das Dreifache des ULN (upper limit of normal) nicht überschreiten. • Hinweis auf eine relevante, akute hämatologische Erkrankung. WBC $\leq 2.500/\mu\text{l}$ ($2,5^9/l$) Blut und absolute Anzahl Neutrophile $\leq 1.000/\mu\text{l}$ ($1^9/l$). • Vorliegen einer klinisch relevanten EKG-Veränderung, einschließlich QTc-Verlängerung ($>450\text{msec}$). • Vorliegen einer psychotischen und/oder instabilen wiederkehrenden affektiven Störung, belegt durch die Einnahme von Neuroleptika oder Vorliegen eines Suizidversuchs innerhalb der letzten zwei Jahre. • Vorliegen einer progressiven ZNS-Erkrankung, einschließlich degenerativer ZNS-Erkrankungen und progressiver Tumore. • Vorliegen einer Drogen- oder Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte der letzten etwa zwei Jahre. • Vorliegen von bekannten multiplen Allergien gegen Arzneimittel oder einer schwerwiegenden Reaktion nach Einnahme eines AED, einschließlich dermatologischer (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom), hämatologischer oder organotoxischer Reaktionen. • Wenn Felbamat bereits in Zusatztherapie eingenommen wird, muss dies seit mindestens zwei Jahren der Fall sein und bei stabiler Dosierung seit mindestens zwei Monaten (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins eingesetzt werden. Bei diesen Patienten darf unter Felbamat kein Leberfunktionstest über dem dreifachen des ULN, eine Anzahl weißer Blutkörperchen $\leq 2.500/\mu\text{l}$ ($2,5^9/l$), eine Thrombozytenzahl unter $100.000/\text{mm}^3$ oder ein anderes Anzeichen einer Leberfunktions- oder Knochenmarksstörung aufgetreten sein. Wenn Patienten zu einem früheren Zeitpunkt Felbamat erhielten, muss die Behandlung mindestens zwei Monate (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins beendet worden sein. • Gleichzeitige Einnahme von Vigabatrin. Bei früherer Vigabatrin-Einnahme muss Vigabatrin mindestens etwa fünf Monate vor Visite eins abgesetzt worden sein, außerdem dürfen keine durch Vigabatrin verursachten klinisch signifikanten perimetrische nachweisbaren Gesichtsfelddefekte aufgetreten sein. • Gleichzeitige Einnahme von Barbituraten (mit Ausnahme zur Behandlung von Anfällen) innerhalb eines Monat (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins. • Bei intermittierendem, notfallmäßigem Gebrauch von Benzodiazepinen (eine oder zwei Dosen über eine Periode von 24 Stunden wird als einmaliger Gebrauch angesehen) innerhalb einer Ein-Monats-Periode vor der ersten Visite. • Jede Gegebenheit, die den Patienten nach Ansicht des Untersuchers untauglich für die Teilnahme an der Studie macht.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Länderspezifische Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutschland: Patienten, die durch behördliche oder gerichtliche Anordnung einer Institution anvertraut waren, werden von der Studie ausgeschlossen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Gregory Krauss, Baltimore (USA) (Studienleiter). 116 Prüfzentren in 25 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie bestand aus drei Phasen:</p> <p>- Prärandomisierungs-Phase: Dauer: sechs Wochen, Patienten dokumentieren die Anfallshäufigkeit in einem täglichen Tagebuch. Die erste Visite war für die Prärandomisierungs-Phase geplant.</p> <p>- Doppelblind-Phase: Dauer: 19 Wochen Randomisierte Zuteilung der Patienten in eine von vier Behandlungsgruppen nach einem 1:1:1:1 Schema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazebo • Perampanel 2mg/Tag • Perampanel 4mg/Tag • Perampanel 8mg/Tag <p>Die Doppelblind-Phase teilt sich in zwei Phasen, eine sechs-wöchige Titrations-Phase und eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase.</p> <p>In der Titrations-Phase erhielten die Patienten die Studienmedikation in wöchentlich ansteigenden Dosierungen. Dabei erhielten alle Patienten sechs Tabletten von identischem Aussehen.</p> <p>Dosierung zum Start der Titrations-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazebo: sechs Plazebo Tabletten • Perampanel 2mg/Tag: fünf Plazebo Tabletten + eine Perampanel 2mg Tablette • Perampanel 4mg/Tag: fünf Plazebo Tabletten + eine Perampanel 2mg Tablette • Perampanel 8mg/Tag: fünf Plazebo Tabletten + eine Perampanel 2mg Tablette <p>Während der sechs-wöchigen Titrations-Phase wurde die Dosis von Perampanel in den drei Perampanel-Gruppen in 2mg Schritten pro Woche gesteigert. Dazu wurde jede Woche eine Plazebo Tablette gegen eine Tablette mit 2mg Perampanel ausgetauscht, bis die für die jeweilige Gruppe vorgesehene Dosis erreicht wurde. Die Visiten zwei bis fünf waren für die Titrations-Phase geplant. Im Falle des Auftretens von untolerierbaren UEs konnte nach Ermessen des Studienarztes der Patient mit der momentanen Dosierung weiterbehandelt werden oder auf eine zuvor vertragene Dosierung rückdosiert werden.</p> <p>In der Erhaltungs-Phase wird durchgehend die beabsichtigte Dosis verabreicht, die am Ende der Titrations-Phase erreicht wurde. Die Visiten sechs bis acht waren für die Erhaltungs-Phase geplant. Im Falle des Auftretens von untolerierbaren UEs konnte nach Ermessen des Studienarztes der Patient mit der momentanen Dosierung weiterbehandelt werden oder auf eine zuvor vertragene Dosierung rückdosiert werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Nachbeobachtungs-Phase:</p> <p>Dauer: vier Wochen</p> <p>Patienten, die frühzeitig aus der Doppelblind-Phase genommen wurden oder die diese beendet hatten, nicht aber an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer vierwöchigen Nachbeobachtungs-Phase zu einer abschließenden Visite.</p> <p>Während der Nachbeobachtungs-Phase erhielten die Patienten ihre jeweilige antiepileptische Medikation wie zur Baseline und führten das Patiententagebuch weiter. Visite neun war für die Nachbeobachtungs-Phase geplant.</p> <p>Einnahme der Studienmedikation:</p> <p>Perampanel wurde in Form von Tabletten zu 2mg verabreicht, die Placebo Tabletten wiesen ein identisches Aussehen auf.</p> <p>Alle Dosierungen wurden einmal täglich vor dem Zubettgehen mit Nahrung eingenommen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <p>Mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zum Ausgangswert. Der Endpunkt wurde auf Basis des ITT AS und des ITT FAS unter Berücksichtigung aller fokalen Anfälle in der Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase ermittelt. Die Häufigkeit der Anfälle wurde aus den Patiententagebüchern entnommen. Alle Patienten oder deren Betreuer mussten während der gesamten Studiendauer täglich in einem Patiententagebuch die Zahl und den Typ der aufgetretenen Anfälle dokumentieren. Die Tagebücher wurden bei jeder Visite (von der ersten bis zur siebten Visite) und bei der Visite in Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch ausgeteilt. Patienten die nicht an der Open-Label Extension teilnahmen erhielten auch bei der achten Visite ein Tagebuch. Ausgefüllte Tagebücher wurden bei jeder Visite von der zweiten bis zur achten Visite (bis zur neunten Visite bei Patienten die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen) einbehalten.</p> <p>Zu dokumentieren waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle einfach-fokalen Anfälle (mit oder ohne motorische Beteiligung) • alle komplex-fokalen Anfälle • alle sekundär generalisierten Anfälle <p>Die Patienten wurden durch Fachpersonal instruiert. Die korrekte Führung des Tagebuchs wurde kontrolliert. Um eine korrekte Klassifizierung der Anfälle zu gewährleisten wurde das Patiententagebuch im Rahmen des ersten und zweiten Visite zusammen mit dem Patienten überprüft. Die mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage war für die EU-Zulassung das sekundäre Zielkriterium.</p> <p>Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$) wurde über die Häufigkeit von Anfällen in der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhaltungs-Phase anhand des ITT AS, des ITT FAS und des ITT RRAS ermittelt. Die Analyse wurde auf Anraten der EMA für die Erhaltungs-Phase durchgeführt. Die Responder-Rate war das primäre Zielkriterium für die EU-Zulassung und das oberste sekundäre Zielkriterium bei anderen Zulassungen. Die Anzahl der Anfälle wurde wiederum den Patiententagebüchern entnommen.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage während der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert anhand des ITT AS und des ITT FAS. Die Anzahl der Anfälle wurde aus den Patiententagebüchern entnommen.</p> <p>Für die Dosis-Wirkungsanalyse der Anfallshäufigkeit wurde die Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage im Vergleich zum Ausgangswert anhand der ITT AS und der ITT FAS analysiert. Die Anzahl der Anfälle wurde aus den Patiententagebüchern entnommen.</p> <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage von sekundär generalisierte Anfällen (engl. secondarily generalized seizures only) auf Basis der Patiententagebücher. • Veränderung der Anzahl anfallsfreier Tagen pro 28 Tage auf Basis der Patiententagebücher. • Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen, auf Basis der Patiententagebücher. • 75% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 75\%$). • Veränderung der Lebensqualität anhand des QOLIE-31-P. Bei der zweiten und achten Visite und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die QOLIE-31-P Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten, die zu Studienbeginn 16 Jahre oder älter waren, ausgefüllt. Der QOLIE-31-P erfasst die Veränderung der Lebensqualität während der letzten vier Wochen. • Responder-Rate vbei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit d komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) auf Basis der Patiententagebücher. • Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) auf Basis der Patiententagebücher. • Prozentualer Anteil der Patienten mit Anstieg/

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage auf Basis der Patiententagebücher.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der CGI. Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die Fragebögen zur Veränderung des CGI durch die Studienärzte ausgefüllt. • Veränderung des Patient Global Impression (PGI). Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die jeweiligen Fragebögen zur Veränderung des PGI durch die Patienten ausgefüllt. • Dauer bis zum ersten, dritten, sechsten, neunten und zwölften Anfall während der Behandlung auf Basis der Patiententagebücher. • Zusammenfassung der medianen und mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit und die Responder-Rate pro Visite. • Zeit bis zum ersten 50% Response auf Basis der Patiententagebücher. <p>Sicherheitsvariablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung gleichzeitig eingenommener Medikamente bei jeder Visite. • Erfassung gleichzeitig eingenommener AEDs bei jeder Visite. • UEs wurden bei jeder Visite nach Visite eins abgefragt. • Compliance wurde bei jeder Visite nach Visite zwei abgefragt. • Messung der Vitalparameter, der Größe und des Gewichts bei jeder Visite. • Eine vollständige physische Untersuchung wurde bei den Visiten eins, zwei, acht und neun durchgeführt sowie bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch. • Eine vollständige neurologische Untersuchung wurde bei den Visiten, zwei, acht und neun durchgeführt sowie bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch. • Laboruntersuchungen wurden bei jeder Visite vorgenommen, außer bei den Visiten drei und vier. • Eine konventionelles EKG wurde bei den Visiten eins, zwei, fünf, sieben, acht, neun und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch durchgeführt. <p>Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Plasmakonzentration der AEDs wurde bei jeder Visite gemessen, außer bei den Visiten drei, vier und fünf. • Die Plasmakonzentration von Perampanel wurde bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den Visiten sechs bis neun gemessen.</p> <p>Pharmakogenetische Untersuchung: Nur Teilnehmer, für die eine Einverständniserklärung für eine pharmakogenomische Analyse vorlag, nahmen an diesem Studienabschnitt teil. Eine Blutprobe (9ml) wurde von jedem Teilnehmer zur achten Visite oder zum Zeitpunkt des früheren Ausscheidens mit dem Zweck einer genomischen DNA Extraktion entnommen. Die extrahierte DNA wurde umgehend anonymisiert, d.h. es war keine Verknüpfung zwischen Blutprobe und individuellem Teilnehmer möglich. Die DNA Proben wurde genutzt, um daraus den Genotyp des Teilnehmers oder die Sequenz einer gewissen Anzahl an Genen oder nicht-kodierten regulatorischen Abschnitten zu bestimmen. Das Ziel dieser Untersuchung war es, genetische Faktoren zu identifizieren, die wahrscheinlich die Pharmakokinetik von Perampanel, das therapeutische Ansprechen oder die Anfälligkeit für Epilepsie beeinflussen können. Jedoch wurden keine pharmakogenomischen Analysen durchgeführt oder geplant.</p> <p>Erfassung der Studienabbruchsgründe: Es gab vier Fragebögen zu Entzugssymptomen. Der erste Fragebogen wurde bei Visite zwei ausgefüllt. Der zweite Fragebogen wurde von Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen und Patienten, die zwischen Visite zwei und acht die Studie abbrachen zum Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie ausgefüllt. Der dritte Fragebogen wurde acht Tage (± 2) nach Erhalt der letzten Dosis Studienmedikation telefonisch abgefragt. Der vierte Fragebogen wurde bei der Visite in der Nachbeobachtungs-Phase ausgefüllt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderung der zur Auswertung der Zielkriterien verwendeten Populationen und Analysis Sets:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Änderung erfolgte mit einem Brief am 8 Januar 2009. Alle Studienzentren wurden instruiert, alle sekundär generalisierten Anfälle (einfach wie auch komplex) unter dem Oberbegriff „komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung (engl. complex partial seizures with secondary generalization only)“ zu berichten, um den Guidelines des ILAE zur Vollständigkeit der Daten zu entsprechen. • Um den Anforderungen der FDA zu entsprechen, wird in diesem Studienbericht (und in den Berichten zu den anderen Phase III Studien) die Beurteilung der Wirksamkeitsanalyse zur medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage über die gesamte Doppelblind-Phase auf Basis der ITT FAS Population im Vordergrund stehen. Trotzdem werden auch alle im Protokoll definierten Analysen im Studienbericht aufgeführt werden. • Das Compliance-Kriterium für Patienten, die in das Per Protocol Analysis Set aufgenommen wurden, wurde von 80% auf 75% Compliance geändert, um den Einschluss von Patienten zu ermöglichen, deren Compliance nahe bei 80% lag.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Auswertung des prozentualen Anteils der Patienten mit Anstieg/Abnahme (in 25%-Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage wurde auf Basis des ITT AS durchgeführt, jedoch nicht für alle randomisierten Patienten, da es sich um eine explorative Variable handelt und der Unterschied zwischen beiden Sets lediglich 12 Patienten ist. • Die Auswertung des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde erweitert. Die Auswertung wurde auf Basis der Daten von Patienten durchgeführt, die die Erhaltungs-Phase vollständig durchlaufen haben und für die Patienten für die Daten von wenigstens 28 Tage Behandlung in der Erhaltungs-Phase vorlagen. • Die Auswertung des CGI und des PGI wurde dahingehend geändert, dass sie den Vergleich von Patienten, die sich deutlich oder sehr deutlich verbessert hatten mit allen übrigen Patienten ermöglicht. <p>Es gab eine grundsätzliche Änderung des Protokolls („Amendment 01“ am 20 März 2009) zu einem Zeitpunkt zu dem 146 Patienten bereits in die Studie aufgenommen worden waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Untersuchung von Photosensitivität, Entzugssymptome und pharmakogenomischen Tests als explorative Endpunkte und Hinzufügen der Fragebögen zu Photosensitivität und Entzugssymptomen zur Liste der zu untersuchenden Sicherheitsparameter. Der Fragebogen zur Photosensitivität musste vom Patienten bei Visite acht oder bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt werden. • Klärung, dass das QT-Intervalls zu korrigieren sei (QTc) und Spezifikation, dass die nach „Bazett’s Correction Formula“ korrigierten QTc durch das zentrale EKG-Labor an den Untersucher gemeldet wird. • Alle Studienzentren wurden angewiesen, alle sekundär generalisierten Anfälle (einfach wie auch komplexe) unter dem Oberbegriff „komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung (engl. complex partial seizures with secondary generalized seizures)“ zu berichten, um den Guidelines des ILAE zur Vollständigkeit der Daten zu entsprechen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basierend auf den Ergebnissen aus Phase-II-Studien bei Patienten mit Epilepsie wurde angenommen, dass in der Erhaltungs-Phase im Vergleich zur Prärandomisierungs-Phase die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage in der Plazebo-Gruppe bei 10% und in der Gruppe, die mit 8mg/Tag Perampanel behandelt wird, bei 32% im ITT-Analysis Set liegen wird und bei 26% in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe. Dementsprechend hätte eine Fallzahl von 162 Patienten in jeder Behandlungsgruppe des ITT-Analysis Sets eine Power von 92%, um einen Unterschied von 22% bei der Anfallshäufigkeit (angenommen wird dabei eine übliche Standardabweichung von 56%) zwischen Plazebo und der mit 8mg/Tag Perampanel behandelten Gruppe im Wilcoxon Rangsummen-Test mit einem beidseitigen Signifikanz-Niveau von 0,05 aufzudecken.</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Diese Gruppengröße von 162 entspricht einer Power von 71%, im Wilcoxon Rangsummen-Test mit einem beidseitigen Signifikanz-Niveau von 0,05, um eine Behandlungsdifferenz von 16% zwischen Plazebo und 4mg/Tag Perampanel aufzudecken.</p> <p>Um den Patienten, die randomisiert, aber nicht in das ITT-Analysis Set eingeschlossen werden, Rechnung zu tragen, sollte die Fallzahl pro Behandlungsgruppe bei ca. 170 liegen.</p> <p>Basierend auf der veranschlagten Fallzahl von 162 Patienten pro Behandlungsgruppe hatte die Studie eine Power von 96%, um einen Unterschied der Behandlungen von 16% in der Responder-Rate (10% in der Plazebo-Gruppe und 26% mit Perampanel 8mg/Tag) mit einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 im 2-Gruppen-Vergleich mit dem Chi-Quadrat-Test aufzudecken.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Im Rahmen der Studie waren keine Interimsanalysen vorgesehen.</p> <p>Patienten konnten die Studie jederzeit auf eigenen Wunsch hin aus Sicherheitsgründen oder aus persönlichen Gründen abbrechen.</p> <p>Aus folgenden Gründen konnten Patienten vorzeitig aus der Studie entfernt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwerwiegendes oder nicht tolerierbares unerwünschtes Ereignis. • interkurrente Erkrankung, die nach Ansicht des Untersuchers oder des Sponsors die Studie beeinträchtigt oder den Patient gefährdet hätte. • Wunsch des Patienten, des Untersuchers oder des Sponsors, sei es aus administrativen oder anderen Gründen. <p>Patienten, welche die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten, wurden angehalten auch die folgenden Visiten wahrzunehmen und die entsprechenden Fragebögen auszufüllen, in welchen die Gründe für den Studienabbruch dokumentiert wurden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Generierung der zufälligen Zuteilung erfolgte über ein Computerprogramm, welches mit Hilfe eines Pseudozufallszahlengenerator eine Liste an Zufallszahlen generierte. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker überprüft und nach Genehmigung verschlossen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	<p>Zentrale Randomisierung mit Zuteilung von Medikationsnummern mittels eines interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System; IVRS).</p> <p>Vom Anbieter wurden nummerierte Behälter mit Studienmedikation bereitgestellt.</p> <p>Plazebo-Tabletten hatten ein identisches Aussehen.</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	<p>Unterschiedliche einzunehmende Tablettenzahlen wurden durch Placebo-Tabletten ergänzt, so dass alle Patienten dieselbe Tablettenanzahl einnahmen.</p> <p>Die Geheimhaltung der Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe war gewährleistet.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Es wurde ein IVRS verwendet, mit dem sichergestellt werden konnte, dass die Gruppenzuteilung weder reproduzierbar noch vorhersehbar war. Diese führte die zentrale computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe anhand von fünfstelligen Medikationsnummern durch.</p> <p>Bei der Registrierung eines Patienten und nachdem die erste Visite erfolgreich durchlaufen war, fand eine Kontaktaufnahme des Untersuchers oder eines Mitarbeiters mit dem IVRS zur Registrierung der Patienteninformationen statt.</p> <p>Die Randomisierung des Patienten erfolgte bei Visite zwei durch die Zuteilung einer Randomisierungsnummer durch das IVRS. Bei jedem geplanten Untersuchungstermin oder jeder Dosisanpassung nahm der Untersucher mit dem IVRS Kontakt auf, um die Untersuchung oder die Dosisanpassung dokumentieren zu lassen, eine fünfstellige Medikationsnummer und/ oder Abgabeinstruktionen zu erhalten.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Eine Verblindung von Patienten, Studienpersonal und Mitarbeitern des Sponsors war sichergestellt. Siehe auch Punkte 9 und 10.</p> <p>Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.</p> <p>Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung.</p> <p>Aufbewahrung einer „Master-Liste“ aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag.</p> <p>Möglichkeit der Entblindung via IVRS nur im Notfall – Kein Behandlungscode wurde geöffnet, bevor die Datenbank geschlossen war.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entfällt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <p>Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$) wurde für das ITT AS, das ITT FAS und das ITT RRAS ermittelt. Die Analyse wurde auf Anraten der EMA für die Erhaltungs-Phase durchgeführt. Die Analyse der Reduktion der Anfallshäufigkeit bezogen auf die Baseline wurde dabei mittels eines für die gepoolten Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt.</p> <p>Ein geschlossenes, sequentielles Testverfahren wurde angewandt um den sog. „family-wise“ Typ-I-Fehler bei den Analysen der primären Zielvariablen für Mehrfachmessungen zu beherrschen.</p> <p>Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage wurde auf Basis des ITT AS und des ITT FAS ausgewertet. Die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderung wurde sowohl über die Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase als auch über die gesamte Doppelblind-Phase analysiert. Dabei wurde ein LOCF Ansatz gewählt. Die Baseline der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage und die prozentuale Veränderung pro 28 Tage während der Behandlung wurden Rang-transformiert. Es erfolgte eine ANCOVA der Rang-transformierten prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit, bei der die Behandlung und die gepoolten Länder als Faktoren und der Rang-transformierte Ausgangswert der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage als Kovariate dienten.</p> <p>Die primäre Maßzahl der Analyse ist der Median, da die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit eine erwartete unregelmäßige Verteilung annahm. Zum besseren Vergleich der Behandlungseffekte zwischen den Behandlungsgruppen wurde der Hodges-Lehmann Schätzer und das dazugehörige 95%-KI für die Behandlungseffekte gebildet.</p> <p>Die Robustheit des Analyseergebnisses wurde mittels ANCOVA der log-transformierten Daten untersucht. Es wurde das gleiche statistische Modell für die log-transformierten Daten verwendet, wie für Rang-transformierte Daten.</p> <p>Ein geschlossenes, sequentielles Testverfahren wurde angewandt um den sog. „family-wise“ Typ-I-Fehler bei den Analysen der primären Zielvariablen für Mehrfachmessungen zu beherrschen.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Bei der Analyse wurde das gleiche Modell und die gleiche Methodik wie bei der Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage angewendet.</p> <p>Die Dosis-Wirkungsanalyse der Anfallshäufigkeit wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Die Analyse wurde mittels einer Rang-transformierten ANCOVA mit beidseitigem, Signifikanzniveau von 0,1 durchgeführt. Die Behandlung und die gepoolten Länder dienten dem Model als Faktoren und die Rang-transformierte Anfallshäufigkeit der Prärandomisierungs-Phase als Kovariate.</p> <p>Explorative Zielkriterien:</p> <p>Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen (engl. complex partial seizures with secondary generalization only) pro 28 Tage wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS ermittelt. Bei der Analyse wurde das gleiche Modell und die gleiche Methodik wie bei der Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage angewendet.</p> <p>Der prozentuale Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde der Fischer's exakter Test verwendet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der Anteil der anfallsfreien Tage pro 28 Tage bezogen auf die Baseline wurde anhand des ITT AS analysiert. Zur Analyse wurde eine ANCOVA mit Behandlung und gepoolten Ländern als Faktoren und Anzahl der anfallsfreien Tage zur Baseline als Kovariate verwendet.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die eine Reduktion oder einen Anstieg der Anfallshäufigkeit um 25% Inkremente/ Dekremente pro 28 Tage erfuhren, wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Die Analyse wurde mittels des Chi-Quadrat Test bezogen zur Baseline durchgeführt. (Basis für die Untersuchung der 75% Responder-Rate).</p> <p>Die Ergebnisse des QOLIE-31-P wurden anhand des ITT AS ermittelt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse umfasst deskriptive Statistik, Auflistung, Korrelation und Balkendiagramme.</p> <p>Unterschiede in der Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet.</p> <p>Unterschiede in der Responder-Rate der sekundär generalisierten Anfälle (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet.</p> <p>Die Veränderung des CGI wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet.</p> <p>Die Veränderung des PGI wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet.</p> <p>Die Dauer bis zum ersten Anfall (dritten, sechsten, neunten und zwölften Anfall) wurde anhand des ITT AS ermittelt. Die Dauer wurde über die Kaplan-Meier Methode berechnet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für Anfallshäufigkeit und Responder-Rate auf Basis des ITT AS durchgeführt:</p> <p><i>Deskriptive Statistik</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 18, 18-64, 65+ Jahre) • Geschlecht (M/F) • Herkunft (weiß/nicht-weiß) • Land • Anzahl an AEDs bei Behandlungsbeginn

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analysen mit unterschiedlichem AS:</p> <p>Die Zusammenfassung der medianen und mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit und die Responder-Rate pro Visite wurden aufgeführt auf Basis des ITT AS.</p> <p>Die Dauer bis zur ersten 50% Response wurde errechnet auf Basis des ITT AS.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Geplant waren 680 Patienten. Randomisiert wurden 712 Patienten. Zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhielten 712 Patienten (Auswertung der Sicherheitsdaten). Von diesen beendeten 623 Patienten die Studie. Im Full ITT Analysis Set wurden 705 Patienten berücksichtigt.</p> <p>Beschreibung der Analyse Sets</p> <p>Das ITT FAS beinhaltet alle randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Doppelblind-Phase vorlag.</p> <p>Das ITT AS beinhaltet randomisierte Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und von denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und aus der Doppelblind-Phase vorlagen.</p> <p>Das ITT RRAS umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt wurden, die Studienmedikation erhielten und die während der Erhaltungs-Phase mindestens eine Dosis Studienmedikation eingenommen hatten und für die mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Erhaltungs-Phase vorlag. Dieses Set wurde ausschließlich für Sensitivitätsanalysen der Responder-Rate verwendet.</p> <p>Das Per Protokoll Analysis Set (PP AS) umfasste alle Patienten des ITT AS, für die keine schwerwiegenden Protokoll-Abweichungen bekannt waren, die zu mindestens 80% der Studienmedikation eingenommen hatten und die zumindest während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Dieses Set wurde ausschließlich für Sensitivitätsanalysen verwendet.</p> <p>Das modifizierte Per Protokoll Analysis Set (MPP AS) umfasste alle Patienten des ITT AS, für die keine schwerwiegenden Protokollabweichungen, die das Ergebnis zur Wirksamkeit hätten beeinflussen können, bekannt waren, die zu mindestens 80% während der Doppelblind-Phase die Studienmedikation eingenommen hatten und die zumindest während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Die Definition der Protokollabweichungen war strikter gewählt für das PP AS als für das MPP AS, wodurch weniger Patienten ausgeschlossen wurden.</p> <p>Das Completer Analysis Set (C AS) umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und die die gesamte Studiendauer bis zum Studienende durchlaufen hatten.</p> <p>Das Safety Set (S AS) umfasst alle Patienten die randomisiert wurden, Studienmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Untersuchung nach Behandlungsbeginn vorlag.</p> <p>Plazebo-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 187 Patienten wurden randomisiert. • 185 Patienten erhielten Studienmedikation. • 184 Patienten wurden in die ITT FAS eingeschlossen. • 182 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 174 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 168 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 177 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 166 Patienten wurden in das C AS eingeschlossen. • 185 Patienten wurden in die S AS eingeschlossen. <p>2mg/Tag Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 180 Patienten wurden randomisiert. • 180 Patienten erhielten Studienmedikation. • 180 Patienten wurden in die ITT FAS eingeschlossen. • 177 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 169 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 169 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 176 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 154 Patienten wurden in das C AS eingeschlossen. • 180 Patienten wurden in die S AS eingeschlossen. <p>4mg/Tag Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 174 Patienten wurden randomisiert. • 172 Patienten erhielten Studienmedikation. • 172 Patienten wurden in die ITT FAS eingeschlossen. • 168 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 163 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 160 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 165 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 158 Patienten wurden in das C AS eingeschlossen. • 172 Patienten wurden in die S AS eingeschlossen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

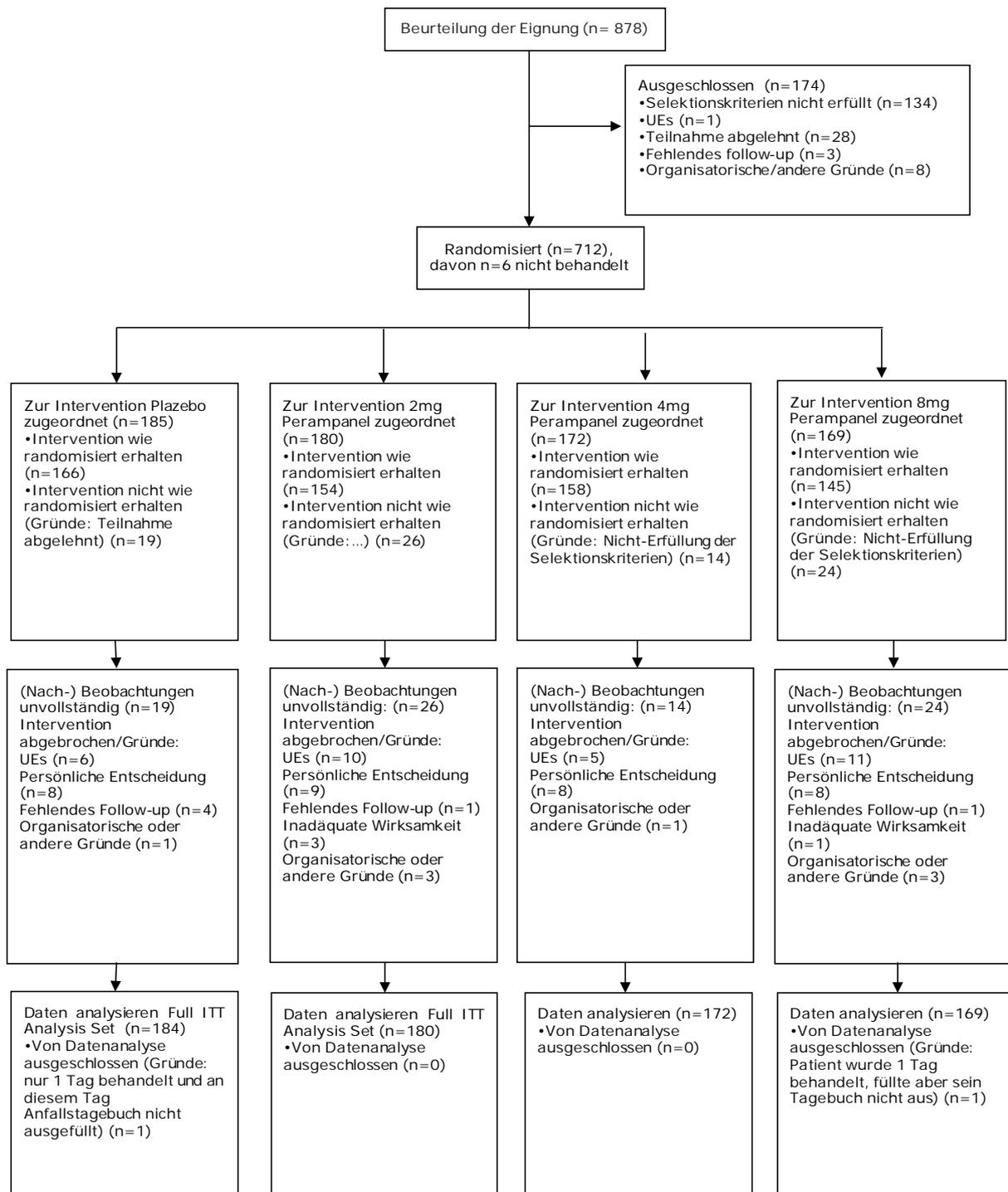
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8mg/Tag Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 171 Patienten wurden randomisiert. • 169 Patienten erhielten Studienmedikation. • 169 Patienten wurden in die ITT FAS eingeschlossen. • 166 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 156 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 153 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 164 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 145 Patienten wurden in das C AS eingeschlossen. • 169 Patienten wurden in die S AS eingeschlossen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Plazebo-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sechs Patienten (3,2%) wegen UEs. - acht Patienten (4,3%) wegen persönlicher Entscheidung. - vier Patienten (2,2%) wegen Lost to Follow-up. - ein Patient (<1%) aus administrativen oder anderen Gründen. <p>2mg/Tag Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zehn Patienten (5,6%) wegen UEs. - neun Patienten (5,0%) wegen persönlicher Entscheidung. - ein Patient (<1%) wegen Lost to Follow-up. - drei Patienten (1,7%) wegen unzureichendem Therapieeffekt. - drei Patienten (1,7%) aus administrativen oder anderen Gründen. <p>4mg/Tag Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fünf Patienten (2,9%) wegen UEs. - acht Patienten (4,7%) wegen persönlicher Entscheidung. - ein Patient (<1%) aus administrativen oder anderen Gründen. <p>8mg/Tag Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 11 Patienten (6,5%) wegen UEs. - 8 Patienten (4,7%) wegen persönlicher Entscheidung. - ein Patient (<1%) wegen Lost to Follow-up. - ein Patient (<1%) wegen unzureichendem Therapieeffekt. - drei Patienten (1,8%) aus administrativen oder anderen Gründen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 04. August 2008 und dem 21. Juli 2010 durchgeführt..
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
^a nach CONSORT 2010.		

Quellen: Clinical Study Report 306, Clinical Study Protocol 306, ClinicalTrials.gov Volltext- und Tabellenansicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse; AED: engl. Antiepileptic Drug; AEDs: engl. Antiepileptic Drugs; ITT: engl. Intention to Treat; ITT AS: engl. Intention to Treat Analysis Set; ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; SAS: engl. Safety Analysis Set; CAS: engl. Completer Analysis Set; QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire; DNA: engl. Deoxyribonucleic acid; EEG: Elektroenzephalografie; EKG: Elektrokardiogramm; ANCOVA: engl. Analysis of covariance; WBC: engl. White blood cell; ULN: engl. Upper Limit of normal; MPPAS: engl. Modified Per Protocol Analysis Set; PPAS: engl. Per Protocol Analysis Set; ILAE: engl. International League Against Epilepsy; IVRS: engl. Interactive Voice Response System; CGI: engl. Clinical Global Impression; PGI: engl. Patients Global Impression; FDA: engl. Food and Drug Administration; LOCF: engl. Last Observation Carried Forward; ITTRAS: engl. Intention to Treat Response Rate Analysis Set; EMA: European Medicines Agency; DMC: engl. Data Monitoring Committee

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Lamotrigin

Tabelle 4-252: Studiendesign und -methodik für Matsuo et al. 1993

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von 2 verschiedenen Dosierungen von Lamotrigin (Lamotrigin) (300mg und 500mg pro Tag) als zusätzliche Therapie bei therapieresistenter fokaler Epilepsie. Sekundäre Studienziele waren die Erfassung der Sicherheit von Lamotrigin bei diesen Patienten, sowie die Identifikation von Effekten von Lamotrigin auf Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten AEDs.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, plazebo-kontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in ansteigender Dosierung mit 3 Phasen: Baseline-Phase, Doppelblind-Phase, Nachbeobachtungs-Phase Die Doppelblind-Phase ist in eine Titrations-Phase und eine Erhaltungs-Phase unterteilt. Zuteilungsverhältnisse: 1:1:1, für Behandlung mit Lamotrigin 300mg täglich, Lamotrigin 500mg täglich und Plazebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegende Einverständniserklärung • Weibliche oder männliche Patienten, die während der Studie 18 – 65 Jahre sind • Epilepsie mit einfach- oder komplex-fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung entsprechend der Klassifikation der International Classification of Epileptic Seizures (ICES) • Refraktäre fokale Anfälle (mindestens 4 in einem Zeitraum von 4 Wochen) obwohl mit 1 – 3 verschiedenen AEDs behandelt Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer Epilepsie vor weniger als 32 Wochen gestellt • Vorliegen von Pseudo-Anfällen oder primär generalisierten Anfällen • Vorliegen von Anfällen als Folge von Drogen, Alkohol, Infektionen, Neoplasien, Demyelinisierung, metabolischen oder progressiv degenerierenden Erkrankungen • Auftreten eines Status Epilepticus bis zu 24 Wochen vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Erstuntersuchung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten einer nicht stabilen progressiven neurologischen Erkrankung bis zu 24 Wochen vor der Baseline-Untersuchung • Einnahme von sich in der Entwicklung befindenden Medikamenten bis zu 24 Wochen vor der Baseline-Untersuchung • Einnahme von Valproat bis zu 4 Wochen vor Studienbeginn und während des Studienzeitraums • Missbrauch von verschreibungspflichtigen oder nicht-verschreibungspflichtigen Drogen (inkl. Alkohol) • Einnahme von psychoaktiven Medikamenten • Vorliegen eines schweren psychiatrischen Zustandes der einer Krankenhausbehandlung bedarf • IQ (Intelligenzquotient) von weniger als 50 • Vorliegen einer Krankheit, welche Aufnahme, Ausbreitung, Stoffwechsel oder Ausscheidung von Medikamenten beeinträchtigt • Non-Compliance als Vorgeschichte • Vorliegen einer klinisch signifikanten chronisch-medizinischen Störung, welche das renale, hepatische, kardiologische, vaskuläre, hämatopoetische, retikuloendotheliale, endokrine, pulmonale, gastrointestinale, urogenitale oder ophthalmologische System einschließt • Schwangerschaft • Frauen in potentiell gebärfähigem Zustand müssen wirksame Kontrazeptiva verwenden und eine Absichtserklärung zur Vermeidung einer Schwangerschaft unterschreiben
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	15 Studienzentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie bestand aus drei Phasen:</p> <p>Baseline-Phase: Dauer: 12^b Wochen, Erster Studienarztbesuch in dieser Phase.</p> <p>- Doppelblind-Phase: Dauer: 24 Wochen Randomisierte Zuteilung der Patienten in eine von drei Behandlungsgruppen nach einem 1:1:1 Schema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazebo • Lamotrigin 300mg • Lamotrigin 500mg/Tag <p>Die Doppelblind-Phase teilte sich in zwei Phasen, eine 12-wöchige Titrations-Phase und eine 12-wöchige Erhaltungs-Phase. In der Titrations-Phase erhielten die Patienten die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation in einer wöchentlich ansteigenden Dosierung. Dabei erhielten alle Patienten zwei mal zwei Tabletten täglich von identischem Aussehen.</p> <p>Dosierung zum Start der Titrations-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazebo: zweimal zwei Plazebo-Tabletten pro Tag • Lamotrigin 300mg/Tag: zweimal zwei Lamotrigin-Tabletten pro Tag (50mg) • Lamotrigin 500mg/Tag: zweimal zwei Lamotrigin-Tabletten pro Tag (50mg) <p>Während der Titrations-Phase wurde die Dosis von Lamotrigin in den beiden Lamotrigin-Gruppen in 100mg Schritten pro Woche gesteigert.</p> <p>In der Erhaltungs-Phase wurde durchgehend die beabsichtigte Dosis verabreicht, die am Ende der Titrations-Phase erreicht wurde. Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese um jeweils 100mg pro Tag reduziert werden, sodass die Dosis in der Lamotrigin 300mg/Tag-Gruppe auch 200mg pro Tag und in der Lamotrigin 500mg/Tag-Gruppe auch 400mg pro Tag betragen konnte.</p> <p>- Nachbeobachtungs-Phase: Dauer: drei Wochen</p> <p>Die Nachbeobachtungs-Phase teilte sich in zwei Phasen, eine zwei-wöchigen sog. Taperphase und eine einwöchige Follow-up-Phase.</p> <p>In der Taperphase wurde die Lamotrigin-Dosis der Patienten, die frühzeitig aus der Doppelblind-Phase genommen wurden und derer, die diese beendet hatten auf 0mg pro Tag reduziert.</p> <p>Einnahme der Studienmedikation: Lamotrigin wurde in Form von Tabletten verabreicht; die Plazebo -Tabletten wiesen ein identisches Aussehen auf. Alle Dosierungen wurden zweimal täglich (zwei Tabletten) oral, mit einem maximalen Abstand von 12 Stunden eingenommen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien: Mediane prozentuale Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle während der Erhaltungs-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase.</p> <p>Erhebungsart und -zeitpunkte: Zahl und Typ der aufgetretenen Anfälle pro Tag wurden durch ein während allen drei Phasen täglich geführtes Patiententagebuch erhoben.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 26% Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>≥26% - pro Anfallstyp)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Häufigkeit einfach- und komplex-fokaler Anfälle sowie sekundär generierter Anfälle während der Erhaltungs-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase • Veränderung der Anzahl der Tage mit fokalen Anfällen während der Erhaltungs-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase • Allgemeine Einschätzung des Patienten während der Erhaltungs-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfallsfreiheit für mindestens fünf aufeinander folgenden Wochen während der Doppelblind-Phase. <p>Sicherheitsvariablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation des Auftretens von UEs, SUEs, Studienabbruch aufgrund UEs • Messung und Dokumentation von Vitalparametern • Durchführen von EKG • Allgemeinärztliche, neurologische und augenärztliche Untersuchungen <p>Erhebungsart und -zeitpunkte: Zahl und Typ der aufgetretenen Anfälle pro Tag wurden durch ein während allen drei Phasen täglich geführtes Patiententagebuch erhoben. Die allgemeine Einschätzung des Patienten (Zahl und Intensität der aufgetretenen Anfälle, das Auftreten von UE, funktionaler Status) erfolgte durch einen Studienarzt.</p> <p>Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmakonzentration der AEDs • Plasmakonzentration von Lamotrigin <p>Erhebungsart und -zeitpunkte: Plasmakonzentration der AEDs und von Lamotrigin wurde 12 (±4) Stunden nach der letzten LGT-Dosis bestimmt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen nach Studienbeginn vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Im Rahmen der Studie waren keine Interimsanalysen vorgesehen.</p> <p>Keine Angaben zu Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Probanden (a) und diejenigen, die die Intervention durchführten (b) waren verblindet. Identisches Aussehen der Plazebo- und Lamotrigin-Tabletten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entfällt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha=0,05$ festgesetzt, alle Tests wurden beidseitig durchgeführt.</p> <p>Primäre Zielkriterien: Die mediane prozentuale Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase wurde separat für die Titrations-Phase und Erhaltungs-Phase durch Varianzanalysen errechnet, um eine gleichen Beobachtungszeitraum (12 Wochen) sicherzustellen. Um den Verteilungsannahmen der Varianzanalyse gerecht zu werden wurde die absolute Zahl an fokalen Anfällen log-transformiert. Um für den sog. „family-wise“ Typ-I-Fehler von 5% zu kontrollieren, wurde das Dunnett-Verfahren verwendet.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in den Anteilen der Patienten mit einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Reduktion der Anfallshäufigkeit von mindestens 26% wurde mit dem exakten Test nach Fischer bestimmt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Veränderungen der Häufigkeit fokaler Anfälle wurden für alle fokalen Anfall-Typen (einfach, komplex und sekundär generalisiert) und jeweils für einfach- und komplex-fokale Anfälle mittels Varianzanalyse berechnet. Anzahl der Tage mit fokalen Anfällen (keine Angabe zur statistischen Analyse). Unterschiede in der allgemeine Einschätzung des Patienten während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase wurden mit Cochran-Mantel-Haenszel-Test bestimmt. <p>Sicherheitsvariablen & Pharmakokinetik: Es wurden jeweils Differenzen berechnet, um Unterschiede innerhalb und zwischen den Behandlungsgruppen zu quantifizieren. Die statistische Signifikanz wurde aus zusätzlich berechneten KI abgeleitet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden ITT- und Per-Protocol Analysen durchgeführt. Alle Analysen wurden sowohl für jedes Studienzentrum als auch gepoolt durchgeführt. Analysen der Sicherheitsvariablen wurden nur gepoolt durchgeführt.
-		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Es wurden 216 Patienten randomisiert den drei Gruppen zugeordnet.</p> <p>Es finden sich keine Angaben, dass nicht alle 216 Patienten die geplante Behandlung erhalten haben.</p> <p>Die Analyse der primären Zielkriterien wurde separat für die Titrations- und Erhaltungs-Phase durchgeführt (siehe 12a). Bei Analyse der Titrations-Phase wurden 200 Patienten berücksichtigt, bei der Analyse der Erhaltungs-Phase 191 Patienten. Beide Phasen umfassende Analysen berücksichtigten die 191 Patienten, die beide Doppelblind-Phasen beendeten.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Plazebo-Gruppe (sechs (8,2%) ausgeschlossen):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein Patient (1,4%) wegen UEs - fünf Patienten (6,9%) wegen organisatorischer oder anderer Gründe <p>300mg/Tag-Lamotrigin-Gruppe (sieben (9,9%) ausgeschlossen):</p> <ul style="list-style-type: none"> - drei Patienten (4,2%) wegen UEs - vier Patienten (5,6%) wegen organisatorischer oder anderer Gründe <p>500mg/Tag-Lamotrigin-Gruppe (14 (19,4%) ausgeschlossen):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10 Patienten (13,9%) wegen UEs

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- vier Patienten (5,6%) wegen organisatorischer oder anderer Gründe
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 13. April 1988 und dem 5. März 1990 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es finden sich keine Angaben, dass die Studie nicht wie geplant beendet wurde.
^a nach CONSORT 2010. ^b Angabe in Quelle N 8 Wochen		

Quelle: Matsuo et al. 1993, P42-05 (GlaxoSmithKline 2005; Matsuo et al. 1993)

UE: Unerwünschtes Ereignis; UEs: Unerwünschte Ereignisse; AEDs: engl. Antiepileptic Drugs; ITT: engl. Intention to Treat; ITT AS: engl. Intention to Treat Analysis Set; ITT FAS: engl. Intention To Treat Full Analysis Set; EKG: Elektrokardiogramm; PPAS: engl. Per Protocol Analysis Set

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

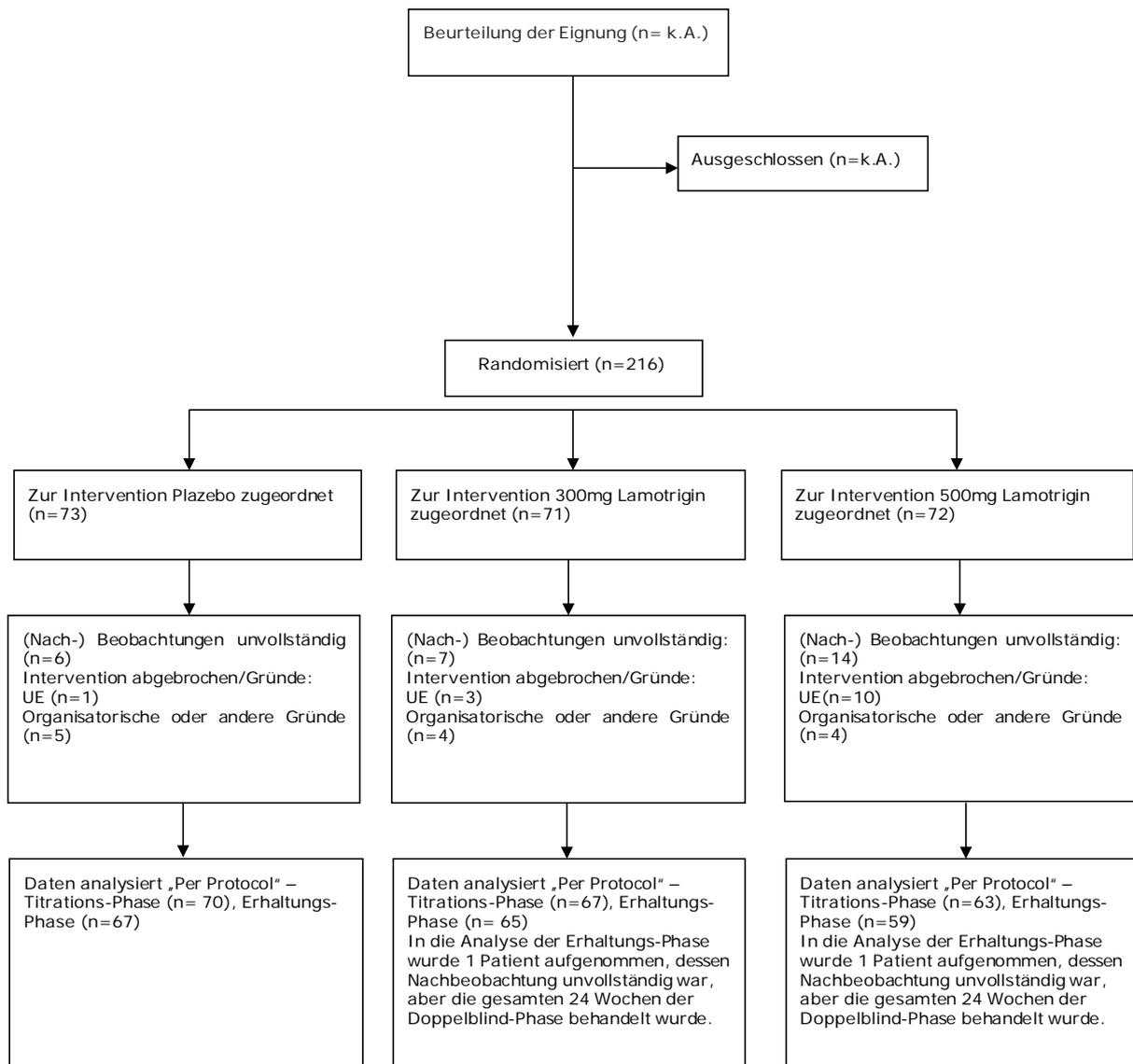


Tabelle 4-253 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Lamotrigin (200mg und 400mg pro Tag) als zusätzliche Therapie bei therapieresistenter fokaler Epilepsie. Sekundäre Studienziele waren die Erfassung der Sicherheit von Lamotrigin bei diesen Patienten.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte cross-over Vergleichsstudie mit drei Phasen: Baseline-Phase, Doppelblind-Phase 1, Doppelblind-Phase 2 Über das Zuteilungsverhältnis werden keine Angaben gemacht.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegende Einverständniserklärung • Weibliche oder männliche Patienten, die während der Studie 12 – 70 Jahre sind • Epilepsie mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung • Refraktäre fokale Anfälle (mindestens einmal wöchentlich) obwohl mit AEDs behandelt • Kein Wechsel der AEDs in den 2 Monaten vor der Erstuntersuchung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen von Pseudo-Anfällen • Vorliegen von schweren organischen oder psychischen Erkrankungen • Vorliegen einer mentalen Subnormalität • Vorliegen einer progressiven neurologischen Erkrankung • Auftreten eines Status Epilepticus bis zu sechs Monaten vor der Erstuntersuchung • Anormale Laborwerte, die nicht einer Enzym-Induktion zugeschrieben werden • Einnahme von mehr als zwei AEDs, Valproat als Monotherapie oder anderen Medikamenten, die sich in der Entwicklung befinden • Einnahme von Medikamenten für andere Indikationen, außer wenn gleichbleibend über gesamten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienzeitraum <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft oder Stillzeit • Frauen in potentiell gebärfähigem Zustand • Vorgeschichte von Non-Compliance, Nichterscheinen in Kliniken, unzuverlässiges Berichten von Anfällen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie bestand aus drei Phasen: - Baseline-Phase: Dauer: vier Wochen - Doppelblind-Phase 1: Dauer: 24 Wochen Randomisierte Zuteilung der Patienten in eine von drei Behandlungsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> • Plazebo • Lamotrigin 200mg/Tag • Lamotrigin 400mg/Tag Die Doppelblind-Phase 1 teilte sich in 2 Phasen: eine 18-wöchige Behandlungs-Phase und eine sechs-wöchige „Washout“-Phase. Bei Unverträglichkeit konnte die Dosis um maximal 50% reduziert werden. - Doppelblind-Phase 2: Dauer: 24 Wochen Zuteilung der Patienten in eine von drei Behandlungsgruppen nach Cross-over-Prinzip: <ul style="list-style-type: none"> • Plazebo • Lamotrigin 200mg/Tag • Lamotrigin 400mg/Tag Die Doppelblind-Phase 2 teilte sich in zwei Phasen: eine 18-wöchige Behandlungs-Phase und eine sechs-wöchige „Washout“-Phase. Bei Unverträglichkeit konnte die Dosis um maximal 50% reduziert werden. Einnahme der Studienmedikation: Keine Angaben.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf.	Primäre Zielkriterien: Prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle während Erhalten von Lamotrigin im Vergleich zu Erhalten von Plazebo. Erhebungsart und -zeitpunkte:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Die Anzahl der aufgetretenen Anfälle wurden durch ein Patiententagebuch erhoben.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Schwere der Anfälle während der Baseline- und jeder Doppelblind-Phase • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der Baseline- und jeder Doppelblind-Phase <p>Erhebungsart und -zeitpunkte: Die Schwere der Anfälle wurde in einer selbsterstellten 16-Item Skala bei Patienten bzw. einer 8-Item Skala bei Angehörigen erhoben. Die Skala für Patienten ist unterteilt in zwei Subskalen: „Perception and Control“ und „Ictal and Postical“. Keine Angaben zu Erhebungszeitpunkten.</p> <p>Sicherheitsvariablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation des Auftretens von UEs, SUEs, Studienabbruch aufgrund UEs • Klinische und Labor-Parameter • Neuropsychologische Tests <p>Erhebungsart und -zeitpunkte: UEs wurden bei jedem Studienarztbesuch erhoben. Keine Angaben zu anderen Sicherheitsvariablen.</p> <p>Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmakonzentration der AEDs • Plasmakonzentration von Lamotrigin <p>Erhebungsart und -zeitpunkte: Keine Angaben.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Im Rahmen der Studie waren keine Interimsanalysen vorgesehen.</p> <p>Keine Angaben zu Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,	Kein Angaben

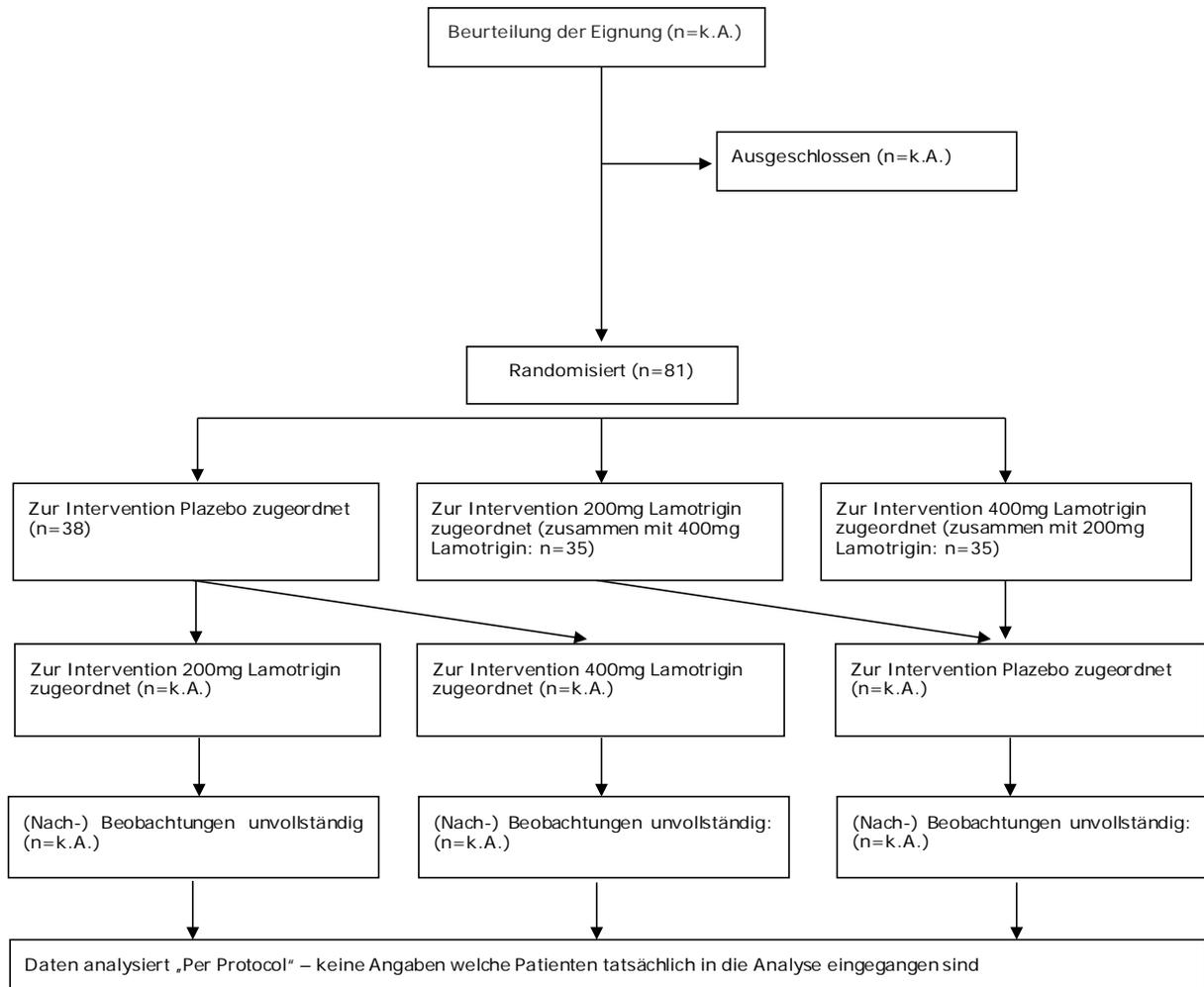
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Probanden (a) und diejenigen, die die Intervention durchführten (b) waren verblindet. Keine Angaben zu Aussehen der Medikation bzw. Placebo.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entfällt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Zielkriterien: Prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle während Erhalten von Lamotrigin im Vergleich zu Erhalten von Placebo wurde durch einen Wilcoxon-Rangsummen Test und durch Varianzanalysen (ANOVAs) errechnet. Um den Verteilungsannahmen der Varianzanalyse gerecht zu werden wurde die absolute Zahl an fokalen Anfällen log-transformiert.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in der Schwere der Anfälle während der Baseline- und jeder Doppelblind-Phase wurden mit t-Tests für verbundene Stichproben ermittelt. • Unterschiede in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der Baseline- und jeder Doppelblind-Phase wurden mit t-Tests für verbundene Stichproben ermittelt. <p>Sicherheitsvariablen & Pharmakokinetik: Es wurden jeweils Differenzen berechnet, um Unterschieden innerhalb und zwischen den Behandlungsgruppen zu quantifizieren. Die statistische Signifikanz wurde aus zusätzlich berechneten KI abgeleitet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
-		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es wurden 81 Patienten randomisiert den drei Gruppen zugeordnet. Keine Angaben, wie viele Patienten die geplante Behandlung erhalten haben. Keine Angabe, wie viele Patienten für die Analyse der prozentualen Veränderung der Häufigkeit fokaler Anfälle berücksichtigt wurden.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben dazu auf Gruppenebene 81 Patienten wurden randomisiert, davon beendeten 73 Patienten Doppelblind-Phase 1 und davon 62 Doppelblind-Phase 2. Gründe der 81-62=19 ausgeschiedenen Patienten: - elf Patienten wegen UEs - vier Patienten empfanden Therapie als ineffektiv - zwei Patienten zogen Einwilligung zurück - ein Patient verletzte das Protokolls - ein Patient wegen Umzug Zusätzlich wurden in der Analyse fünf Patienten nicht berücksichtigt, die UEs während Behandlung mit Lamotrigin hatten.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es finden sich keine Angaben, dass die Studie nicht wie geplant beendet wurde.
^a nach CONSORT 2010.		

Quelle: (Smith et al. 1993)

UEs: Unerwünschte Ereignisse; AEDs: engl. Antiepileptic Drugs; ANOVA: engl. Analysis of variance;

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Liste der Abkürzungen:

Abkürzung	Bedeutung
AEDs	Antiepileptikum
AEDs	Antiepileptika
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	engl. Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ANOVA	engl. Analysis of Variance (Varianzanalyse)
AST	Aspartat-Aminotransferase
CGI	Clinical Global Impression
CT	Computertomographie
DMC	Data Monitoring Committee
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
FDA	Food and Drug Administration
ICES	International Classification of Epileptic Seizures
ILAE	International League Against Epilepsy
IQ	Intelligenzquotient
ITT	Intention-to-treat
ITT AS	ITT Analysis Set
ITT FAS	Full ITT Analysis Set
ITT RRAS	ITT Analysis Sets for Responder Rate
IVRS	interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
k.A.	Keine Angaben

KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last-Observation-Carried-Forward
MPP AS	modifiziertes Per Protokoll Analysis Set
MRT	Magnetresonanztomographie
n	engl. Numbers (Anzahl)
PGI	Patient Global Impression
PP AS	Per Protokoll Analysis Set
SAS	Safety Set
SUEs	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEs	Unerwünschte Ereignisse
ULN	engl. upper limit of normal (Obergrenze der normalen Werte)
WBC	engl. white blood cell count (Zahl der weißen Blutzellen)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-254 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 304

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Perampanel

Studie: Studie 304

Tabelle 4-255 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Version 1.0 (11 Apr 2011) – Trial E2007-G000-304 - A double-blind, Plazebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Principal Investigator: Jacqueline A. French	A
Clinical Study Protocol – Trial E2007-G000-304 - A double-blind, Plazebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Original Protocol 12 February 2008; Amendment 01 20 March 2009	B
ClinicalTrials.gov – Full text view Study 304	C
ClinicalTrials.gov – Tabular view Study 304	D

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, kontrollierte Studie
A, B, C, D

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Mit dem IVRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. Im Studienprotokoll und im Studienbericht sind detailliertere Informationen dazu dargestellt.

A, B

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

2. für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zentrale computergenerierte Gruppen-Zuteilung. Zuteilung der Nummerierung der Prüfmedikation mit Hilfe eines IVRS. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.

Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste“ aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor).

A, B, C, D

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment“)]. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt.

A, B

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment“)]. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Abläufe und Interpretation der Studie einbezogen waren, und auch die Mitarbeiter von Eisai hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet. Eine Verblindung der Behandler und des sonstigen Studienpersonals war sichergestellt. Laborwerte wurden in einem zentralen Labor ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber aus dem oben Gesagten.

A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p -Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und der Doppelblind-Phase vorlag.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 133 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Es wurde LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 133 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Es wurde LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit komplex-fokaler Anfälle plus sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,

Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten mit komplex-fokalen Anfällen und fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens je ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag.

In die Auswertung gingen 120 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 120

mit 12mg Perampanel behandelte Patienten und 110 Placebopatienten ein.
Es wurde LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte

Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten mit fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die mindestens eine Dosis der

Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens je ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag. In die Auswertung gingen 51 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 52 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 56 Plazebopatienten ein. Es wurde LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient

kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen. Zudem mussten diese die Erhaltungs-Phase komplett beendet haben.

Die Auswertung wurde anhand des Completer Analysis Set (C AS) durchgeführt, dementsprechend gingen in die Auswertung 108 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 93 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 120 Plazebopatienten ein.

LOCF wurde nicht angewendet. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in beiden Perampanel-Gruppen >5%.

Jedoch ist für die Beurteilung des Erreichens einer vollständigen Anfallsfreiheit ein LOCF Ansatz nicht geeignet und die Verwendung des C AS daher als adäquat zu betrachten.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS) (Perampanel 8mg/Tag: n=114; Perampanel 12mg/Tag: n=100; Plazebo: n=106) berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (kein LOCF, Nichtberücksichtigungsanteil in allen Gruppen >5%). Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Wahl des Analysesets war für die Fragestellung adäquat. Aus diesen Gründen wird, trotz nicht Umsetzung des ITT Prinzips das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt:75% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 75\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen.

In die Auswertung gingen 132 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 130 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 119 Placebopatienten ein. Es wurde kein LOCF durchgeführt. Dennoch konnte das ITT-Prinzip eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: QOLIE-31-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und

Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle Patienten, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen. Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung 16 Jahre alt oder älter waren, füllten den Fragebogen QOLIE-31-P bei Vorliegen in der entsprechenden Sprache aus.

In die Auswertung gingen 61 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 58 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 55 Plazebopatienten ein.

Es wurde nicht das LOCF-Prinzip angewendet, der Nichtberücksichtigungsanteil betrug jeweils >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht erfüllt werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des QOLIE-31-P wurde nur in den Ländern durchgeführt, in denen eine validierte Version in der entsprechenden Sprache vorlag. Auch wurde er nur für die Altersgruppen (älter als 16 Jahre) durchgeführt, für die der Fragebogen validiert war.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS) (Perampanel 8mg/Tag: n=132; Perampanel 12mg/Tag: n=130; Plazebo: n=119) berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%), da nur Patienten ab 16 Jahren den Fragebogen ausgefüllt haben und nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle plus sekundär generalisierte Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten mit komplex-fokalen Anfällen und fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorliegen.

In die Auswertung gingen 119 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 118 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 108 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die

randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten mit fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorliegen.

In die Auswertung gingen 51 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 51 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 55 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Ataxie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Stürze

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Aggression

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 133 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 134 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 121 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Tabelle 4-256 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 305

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Studie 305

Tabelle 4-257 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Version 1.0 (11 Apr 2011) – Trial E2007-G000-305 - A double-blind, Plazebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Principal Investigator: Jacqueline A. French	E
Clinical Study Protocol - E2007-G000-305 - A double-blind, Plazebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Original Protocol 12 February 2008 and amendments	F
ClinicalTrials.gov – Full text view Study 305	G
ClinicalTrials.gov – Tabular view Study 305	H

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, kontrollierte Studie
E, F, G, H

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Mit dem IVRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. Im Studienprotokoll und im Studienbericht sind detailliertere Informationen dazu dargestellt.
E, F

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

2. für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zentrale computergenerierte Gruppen-Zuteilung. Zuteilung der Nummerierung der Prüfmedikation mit Hilfe eines IVRS. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.

Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste“ aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor).

E, F

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment“)]. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Fünf Patienten, die unverblindete Medikation erhielten, wurden wegen dieser bedeutsamen Protokollverletzung aus dem Modified Per Protocol Analysis Set (Patienten des ITT FAS mit mindestens 80% Einnahmecompliance, 50% Tagebuch-Compliance und ohne bedeutsame Protokollverletzungen) ausgeschlossen.

E

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment“)]. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Abläufe und Interpretation der Studie einbezogen waren, und auch die Mitarbeiter von Eisai hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet. Eine Verblindung der Behandler und des sonstigen Studienpersonals war sichergestellt. Fünf Patienten, die unverblindete Medikation erhielten, wurden wegen dieser bedeutsamen Protokollverletzung aus dem Modified Per Protocol Analysis Set (Patienten des ITT FAS mit mindestens 80% Einnahmecompliance, 50% Tagebuch-Compliance und ohne bedeutsame Protokollverletzungen) ausgeschlossen.

Laborwerte wurden in einem zentralen Labor ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber aus dem oben Gesagten.

E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*

- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht

berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung

angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und der Doppelblind-Phase vorlag.

In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Es wurde LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E, F, G, H

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr

unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Doppelblind-Phase vorlag.

In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Es

wurde LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist

Endpunkt: Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit komplex-fokaler Anfälle plus sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte

Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten mit komplex-fokalen Anfällen und komplex-fokalen Anfällen mit sekundärer

Generalisierung, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens je ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag. In die Auswertung gingen 119 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 113 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 126 Placebopatienten ein.

Es wurde LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

Endpunkt: Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient

kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten mit fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens je ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag. In die Auswertung gingen 44 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 43 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 48 Plazebopatienten ein. Es wurde LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.
E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen. Zudem mussten die Patienten die Erhaltungs-Phase komplett beendet haben.

Die Auswertung wurde anhand des Completer Analysis Set (C AS) durchgeführt, dementsprechend gingen in die Auswertung 108 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 93 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 120 Plazebopatienten ein.

LOCF wurde nicht angewendet. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in beiden Perampanel-Gruppen >5%.

Jedoch ist für die Beurteilung des Erreichens einer vollständigen Anfallsfreiheit ein LOCF Ansatz nicht geeignet und die Verwendung des C AS daher als adäquat zu betrachten.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS) (Perampanel 8mg/Tag: n=118; Perampanel 12mg/Tag: n=104; Plazebo n=125) berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (kein LOCF, Nichtberücksichtigungsanteil in beiden Perampanel-Gruppen >5%). Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Wahl des Analyses Sets war für die Fragestellung adäquat. Aus diesen Gründen wird, trotz nicht Umsetzung des ITT Prinzips das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: 75% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 75\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag.

In die Auswertung gingen 118 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 104 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 125 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: QOLIE-31-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag. Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung 16 Jahre alt oder älter waren, füllten den Fragebogen QOLIE-31-P bei Vorliegen in der entsprechenden Sprache aus. In die Auswertung gingen 92 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 80 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 86 Plazebopatienten ein. Es wurde nicht das LOCF-Prinzip angewendet, der Nichtberücksichtigungsanteil betrug in allen Gruppen >5%. Das ITT-Prinzip konnte damit nicht erfüllt werden.

B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des QOLIE-31-P wurde nur in den Ländern durchgeführt, in denen eine validierte Version in der entsprechenden Sprache vorlag. Auch wurde er nur für die Altersgruppen (älter als 16 Jahre) durchgeführt, für die der Fragebogen validiert war. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS) (Perampanel 8mg/Tag: n=129; Perampanel 12mg/Tag: n=121; Plazebo n=136) berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%), da nur Patienten ab 16 Jahren den Fragebogen ausgefüllt haben und nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle plus sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten mit komplex-fokalen Anfällen und fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen. In die Auswertung gingen 108 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 96 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 115 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-

Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten mit fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen. In die Auswertung gingen 41 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 37 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 43 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag.

In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). DAS SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Ataxie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 136 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Stürze

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt.

In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Aggression

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorliegt. In die Auswertung gingen 129 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 121 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 136 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

E, F, G, H

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

E, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Tabelle 4-258 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 306

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Studie 306

Tabelle 4-259 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Version 2.0 (07 April 2011) – E2007-G000-306 - A double-blind, Plazebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Principal Investigator: Gregory Krauss	C
Clinical Study Protocol - E2007-G000-306 - A double-blind, Plazebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Original Protocol 12 February 2008; Amendment A – Germany: 09 May 2008; Amendment B – Germany: 05 November 2008; Amendment C – Bulgaria: 17 September 2008; Amendment D – Portugal: 15 December 2008; Amendment E – Lithuania: 05 November 2008; Amendment F – India: 20 November 2008; Amendment G – China: 19 January 2009; Amendment 01 20 March 2009	J
ClinicalTrials.gov – Full text view Study 306	K
ClinicalTrials.gov – Tabular view Study 306	L

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, kontrollierte Studie

I, J, K, L

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Mit dem IVRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. Im Studienprotokoll und im Studienbericht sind detailliertere Informationen dazu dargestellt.

I, J

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

2. für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zentrale computergenerierte Gruppen-Zuteilung. Zuteilung der Nummerierung der Prüfmedikation mit Hilfe eines IVRS. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.

Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste“ aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor).

I

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment“)]. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt.

I

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment“)]. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Abläufe und Interpretation der Studie einbezogen waren, und auch die Mitarbeiter von Eisai hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet. Eine Verblindung der Behandler und des sonstigen Studienpersonals war sichergestellt. Laborwerte wurden in einem zentralen Labor ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber aus dem oben Gesagten.

I, J

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und der Doppelblind-Phase vorlag.

In die Auswertung gingen 180 mit Perampanel 2mg/Tag behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag behandelte Patienten und 184 Placebopatienten ein. Es wurde LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,

Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag.

In die Auswertung gingen 180 mit Perampanel 2mg/Tag behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag behandelte

Patienten und 184 Plazebopatienten ein. LOCF wurde durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit komplex-fokaler Anfälle plus sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-

to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten mit komplex-fokalen Anfällen und fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens je ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und

Doppelblind-Phase vorlag. In die Auswertung gingen 167 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 157 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 154 mit 8mg/Tag behandelte Patienten und 169 Placebopatienten ein. LOCF wurde durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der

Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

Endpunkt: Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine

Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten mit

fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens je ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag. In die Auswertung gingen 68 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 71 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 62 mit 8mg/Tag behandelte Patienten und 69 Placebopatienten ein. LOCF wurde durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die

randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorliegen.

Die Auswertung wurde anhand des Completer Analysis Set (C AS) durchgeführt, dementsprechend gingen in die Auswertung 108 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 93 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 120 Plazebopatienten ein.

LOCF wurde nicht angewendet. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in beiden Perampanel-Gruppen >5%.

Jedoch ist für die Beurteilung des Erreichens einer vollständigen Anfallsfreiheit ein LOCF Ansatz nicht geeignet und die Verwendung des C AS daher als adäquat zu betrachten.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS) (Perampanel 2mg/Tag: n=177; Perampanel 4mg/Tag: n=168; Perampanel 8mg/Tag: n=166; Plazebo: n=182) berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (kein LOCF, Nichtberücksichtigungsanteil in allen Gruppen >5%). Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Wahl des Analysesets war für die Fragestellung adäquat. Aus diesen Gründen wird, trotz nicht Umsetzung des ITT Prinzips das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: 75% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 75\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und

Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen.

In die Auswertung gingen 177 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 168 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 166 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 182 Placebopatienten ein. Es wurde kein LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte dennoch eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: QOLIE-31-P**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in

begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle Patienten, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen. Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung 16 Jahre alt oder älter waren, füllten den Fragebogen QOLIE-31-P bei Vorliegen in der entsprechenden Sprache aus.

In die Auswertung gingen 123 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 130 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 115 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 134 Placebopatienten ein. Es wurde nicht das LOCF-Prinzip angewendet, der Nichtberücksichtigungsanteil betrug in allen Gruppen >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht erfüllt werden.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des QOLIE-31-P wurde nur in den Ländern durchgeführt, in denen eine validierte Version in der entsprechenden Sprache vorlag. Auch wurde er nur für die Altersgruppen (älter als 16 Jahre) durchgeführt, für die der Fragebogen validiert war.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte
I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS) (Perampanel 2mg/Tag: n=177; Perampanel 4mg/Tag: n=168; Perampanel 8mg/Tag: n=166; Plazebo: n=182) berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%), da nur Patienten ab 16 Jahren den Fragebogen ausgefüllt haben und nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt:50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle plus sekundär generalisierte Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten mit komplex-fokalen Anfällen und fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen.

In die Auswertung gingen 164 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 153 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 151 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 167 Placebopatienten ein. LOCF wurde durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: 50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die

randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten mit fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen.

In die Auswertung gingen 67 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 70 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 60 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 68 Placebopatienten ein. LOCF wurde durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In einem Protokoll Amendment wurde nach Vorgabe der FDA das Full ITT Analysis Set mit aufgenommen. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag.

In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L2

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag.

In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag behandelte Patienten und 185 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*

- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag.

In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag.

In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Ataxie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Stürze

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Plazebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Aggression**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungsphase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Dokumentation nach Einnahme vorlag. In die Auswertung gingen 180 mit 2mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 172 mit 4mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 169 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 185 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

I

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

I, J, K, L

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

 ja **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

I, J, K, L

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Lamotrigin

Studie: Matsuo et al. 1993

Tabelle 4-260 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Matsuo et al. (1993). Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. <i>Neurology</i> , 43, 2284-2291.	M
Studienprotokoll: A multicenter, placebo-controlled, parallel-design, dose-response evaluation of the safety and efficacy of lamotrigine as add-on therapy in epileptic outpatients with partial seizures. Protokollnummer: P42-05	N

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, kontrollierte Studie
M, N

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Angaben dazu.
M, N

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

2. für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.
M

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt.

M, N

Behandler bzw. Weiterbehandler

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene

Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Behandler und des sonstigen Studienpersonals war sichergestellt.

M, N

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patientne mit SUEs berichtet.
M, N

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

M, N

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet. Daher ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch einzustufen.
M, N

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Mediane prozentuale Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 12 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

M, N

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur genannt, dass auch Auswertung nach dem ITT Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol Analyse lag bei >5%.

M

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
M, N

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Quelle A wird die Dauer der Baseline-Phase mit 12 Wochen angegeben, in Quelle B mit 8 Wochen. Da in beiden Quellen jedoch weiterhin 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet. Da dies jedoch keine Auswirkungen auf diesen Endpunkt hat, ist das Verzerrungspotential dieses Endpunktes nicht als erhöht anzusehen.

M, N

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt.

M, N

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten

entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur genannt, dass auch Auswertung nach dem ITT Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol Analyse lag bei >5%.
M, N

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
M, N

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Quelle A wird die Dauer der Baseline-Phase mit 12 Wochen angegeben, in Quelle B mit 8 Wochen. Da in beiden Quellen jedoch weiterhin 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet. Da dies jedoch keine Auswirkungen auf diesen Endpunkt hat, ist das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes nicht als erhöht anzusehen.

M, N

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt.

M, N

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung

angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsvariablen wurden alle nach dem ITT Prinzip analysiert.
M, N

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

M, N

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Quelle A wird die Dauer der Baseline-Phase mit 12 Wochen angegeben, in Quelle B mit 8 Wochen. Da in beiden Quellen jedoch weiterhin 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden.

M, N

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet.

Das Verzerrungspotential dieses Endpunktes ist daher als hoch anzusehen.

M, N

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt.

M, N

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsvariablen wurden alle nach dem ITT Prinzip analysiert. Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol Analyse lag bei >5%.
M, N

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
M, N

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Quelle A wird die Dauer der Baseline-Phase mit 12 Wochen angegeben, in Quelle B mit 8 Wochen. Da in beiden Quellen jedoch weiterhin 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet. Da dies jedoch keine Auswirkungen auf diesen Endpunkt hat, ist das Verzerrungspotential dieses Endpunktes nicht als erhöht anzusehen.

M, N

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

M, N

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsvariablen wurden alle nach dem ITT Prinzip analysiert. Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol Analyse lag bei >5%.

M, N

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
M, N

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Quelle A wird die Dauer der Baseline-Phase mit 12 Wochen angegeben, in Quelle B mit 8 Wochen. Da in beiden Quellen jedoch weiterhin 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet. Da dies jedoch keine Auswirkungen auf diesen Endpunkt hat, ist das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes nicht als erhöht anzusehen.

M, N

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

M, N

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsvariablen wurden alle nach dem ITT Prinzip analysiert. Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol Analyse lag bei >5%.
M, N

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
M, N

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Quelle A wird die Dauer der Baseline-Phase mit 12 Wochen angegeben, in Quelle B mit 8 Wochen. Da in beiden Quellen jedoch weiterhin 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet. Da dies jedoch keine Auswirkungen auf diesen Endpunkt hat, ist das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes nicht als erhöht anzusehen.

M, N

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

M, N

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsvariablen wurden alle nach dem ITT Prinzip analysiert. Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol Analyse lag bei >5%.
M, N

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
M, N

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Quelle A wird die Dauer der Baseline-Phase mit 12 Wochen angegeben, in Quelle B mit 8 Wochen. Da in beiden Quellen jedoch weiterhin 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet. Da dies jedoch keine Auswirkungen auf diesen Endpunkt hat, ist das Verzerrungspotential dieses Endpunktes nicht als erhöht anzusehen.

M, N

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Ataxie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

M, N

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Es wird nur genannt, dass auch Auswertung nach dem ITT Prinzip durchgeführt wurde. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol Analyse lag bei >5%.
M, N

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
M, N

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Quelle A wird die Dauer der Baseline-Phase mit 12 Wochen angegeben, in Quelle B mit 8 Wochen. Da in beiden Quellen jedoch weiterhin 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet. Da dies jedoch keine Auswirkungen auf diesen Endpunkt hat, ist das Verzerrungspotential dieses Endpunktes nicht als erhöht anzusehen.

M, N

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

M, N

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsvariablen wurden alle nach dem ITT Prinzip analysiert. Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol Analyse lag bei >5%.
M, N

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
M, N

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Quelle A wird die Dauer der Baseline-Phase mit 12 Wochen angegeben, in Quelle B mit 8 Wochen. Da in beiden Quellen jedoch weiterhin 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet. Da dies jedoch keine Auswirkungen auf diesen Endpunkt hat, ist das Verzerrungspotential dieses Endpunktes nicht als erhöht anzusehen.

M, N

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

M, N

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsvariablen wurden alle nach dem ITT Prinzip analysiert. Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol Analyse lag bei >5%.
M, N

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
M, N

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Quelle A wird die Dauer der Baseline-Phase mit 12 Wochen angegeben, in Quelle B mit 8 Wochen. Da in beiden Quellen jedoch weiterhin 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet. Da dies jedoch keine Auswirkungen auf diesen Endpunkt hat, ist das Verzerrungspotential dieses Endpunktes nicht als erhöht anzusehen.

M, N

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

M, N

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsvariablen wurden alle nach dem ITT Prinzip analysiert. Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol Analyse lag bei >5%.
M, N

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
M, N

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Quelle A wird die Dauer der Baseline-Phase mit 12 Wochen angegeben, in Quelle B mit 8 Wochen. Da in beiden Quellen jedoch weiterhin 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet. Da dies jedoch keine Auswirkungen auf diesen Endpunkt hat, ist das Verzerrungspotential dieses Endpunktes nicht als erhöht anzusehen.

M, N

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

M, N

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsvariablen wurden alle nach dem ITT Prinzip analysiert. Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol Analyse lag bei >5%.
M

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
M, N

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Quelle A wird die Dauer der Baseline-Phase mit 12 Wochen angegeben, in Quelle B mit 8 Wochen. Da in beiden Quellen jedoch weiterhin 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet. Da dies jedoch keine Auswirkungen auf diesen Endpunkt hat, ist das Verzerrungspotential dieses Endpunktes nicht als erhöht anzusehen.

M, N

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

M, N

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsvariablen wurden alle nach dem ITT Prinzip analysiert. Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden Per-Protocol analysiert. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Per-Protocol Analyse lag bei >5%.
M, N

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
M

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Quelle A wird die Dauer der Baseline-Phase mit 12 Wochen angegeben, in Quelle B mit 8 Wochen. Da in beiden Quellen jedoch weiterhin 12 Wochen angegeben werden, ist dies nicht als Erhöhung des Verzerrungspotentials des Endpunkts gewertet worden. Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei der Angabe der Patienten mit SUEs: In Quelle M werden insgesamt fünf Patienten mit SUEs berichtet. In Quelle N hingegen werden 31 Patienten mit SUEs berichtet. Da dies jedoch keine Auswirkungen auf diesen Endpunkt hat, ist das Verzerrungspotential dieses Endpunktes nicht als erhöht anzusehen.

M, N

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Tabelle 4-261 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Smith et al. 1993 (Smith et al. 1993)

Tabelle 4-262 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Smith et al. (1993). Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. <i>Epilepsia</i> , 34, 312-322.	O

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, kontrollierte Studie

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Angaben dazu.

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden keine Methoden der Gruppenzuteilung und des Aussehens der Medikation beschrieben. Unklar ist auch die Anzahl der Patienten, die den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeteilt wurden.

O

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten.

O

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Untersucher häufiger als zufällig erkannten, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren.

O

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und –zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-

Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und -zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungsart und -zeitpunkte der Endpunkte werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrucher erfolgt allgemein und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar.

Die Analyse der Endpunkte erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten; Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungsgruppe die Teilnehmer waren.

O

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungszeitpunkte dieses Endpunkts werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein

Plazebo-Präparat erhielten

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Erhebungszeitpunkte dieses Endpunkts werden nicht beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

O

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Gesamtzahlen von UE in den einzelnen Behandlungsgruppen werden nicht berichtet. Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrucher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt. Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie nicht ein Placebo-Präparat erhielten; Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungsgruppe die Teilnehmer waren.

O

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

O

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

O

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrucher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten; Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungsgruppe die Teilnehmer waren.

O

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrucher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrucher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

O

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen

- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrucher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie nicht ein Placebo-Präparat erhielten; Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungsgruppe die Teilnehmer waren.

O

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und

Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

O

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

O

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt. Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie nicht ein

Plazebo-Präparat erhielten; Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungsgruppe die Teilnehmer waren.

O

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

O

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

O

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die

Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Placebo-Präparat erhielten

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie nicht ein Placebo-Präparat erhielten; Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungsgruppe die Teilnehmer waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

O

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

O

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrucher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt. Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Ataxie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie nicht ein Placebo-Präparat erhielten; Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungsgruppe die Teilnehmer waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die

Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

O

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

O

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten; Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungsgruppe die Teilnehmer waren.

O

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine

Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung

auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

O

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

O

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrucher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Erbrechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie nicht ein Placebo-Präparat erhielten; Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungsgruppe die Teilnehmer waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrucher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

O

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

O

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrucher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerz

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten; Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungsgruppe die Teilnehmer waren.

O

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

O

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

O

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die

Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Placebo-Präparat erhielten

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie nicht ein Placebo-Präparat erhielten; Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungsgruppe die Teilnehmer waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

O

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

O

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrucher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt. Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Verschwommensehen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Untersucher und Patient hatten keine Information über den Wirkstoff der Behandlung. Wobei Patienten häufiger als zufällig erkannten, dass sie nicht ein Placebo-Präparat erhielten; Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungsgruppe die Teilnehmer waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die

Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrecher erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

O

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine sonstigen Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

O

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist nicht klar, wie viele Patienten den einzelnen Gruppen (Plazebo, 200mg/Tag und 400mg/Tag Lamotrigin) zugeordnet wurden und wie viele diese Behandlung auch tatsächlich erhielten. Die Beschreibung der Studienabbrüche erfolgt allgemein für alle Teilnehmer und ist für keine Behandlungs-Gruppe nachvollziehbar. Insgesamt war der Nichtberücksichtigungsanteil >5% (19 der 81 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus; weitere 5 Patienten wurden aufgrund von UE in der Analyse nicht berücksichtigt).

Die Analyse des Endpunkts erfolgte nicht für jede der beiden Behandlungs-Phasen dieser Cross-over Studie getrennt, sondern wurde ausschließlich gepoolt durchgeführt.

Es wird nicht klar, ob die Auswertungen nach dem Per-Protocol oder Intention-to-Treat-Prinzip vorgenommen wurde.

Untersucher erkannten häufiger als zufällig, in welcher Behandlungs-Gruppe die Teilnehmer waren; Patienten erkannten häufiger als zufällig, dass sie nicht ein Plazebo-Präparat erhielten

O

Anhang 4-H: Allgemeine Informationen zu Topiramat**Anhang 4-H: 4 Modul 4 – allgemeine Informationen**

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Anhang 4-H: 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Der Anhang enthält zur Zusammenfassung der Inhalte keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Datenquellen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-H: 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Anhang 4-H: 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Der Anhang enthält zur Fragestellung keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Anhang 4-H: 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Der Anhang enthält zu den Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Anhang 4-H: 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Anhang 4-H: 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

Anhang 4-H: 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Direkte Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel und Topiramaten liegen nicht vor. Um hier neben der ebenfalls vorzulegenden post-hoc Analyse der pivotalen Zulassungsstudien Evidenz vorlegen zu können, muss auf einen adjustierten indirekten Vergleich zurückgegriffen werden, der eine systematische Literatursuche erforderlich macht.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 20.06.2012 in den Literaturdatenbanken Medline, Embase sowie die Cochrane Datenbanken (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment) durchgeführt. Gesucht wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen, die RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder Topiramaten beschreiben bzw. auf diese verweisen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde für das zu bewertende Arzneimittel Perampanel und Topiramaten separat durchgeführt. Die Suchstrategie setzt sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, Intervention und des Studientyps zusammen. Die Suchworte zur Intervention wurden entsprechend angepasst. Für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien wurden validierte Filter verwendet. Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Es wurden Studien in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt.

Angaben zum Rechercheablauf, sowie eine detaillierte Auflistung der aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe findet sich in Anhang 4-H: 4.8.

Anhang 4-H: 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern nach Studien zu Topiramamat erfolgte am 26.06.2012 in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov und im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>). Die Plattform www.clinicalstudyresults.org konnte nicht durchgeführt werden, da die Plattform nicht mehr verfügbar ist.

Die verwendeten Schlagwörter bezogen sich auf Topiramamat und die Indikation „Epilepsie“. Es erfolgte die Anpassung der Suchstrategie an die Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-H: 4.9 dargestellt.

Anhang 4-H: 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.3.3 entsprechen hier Anhang 4-H: 4.2.3.2 und Anhang 4-H: 4.2.3.3.

Die Bewertung der resultierenden Publikationen erfolgte zunächst auf Titel-/Abstract-Ebene und auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen der Bewertung durch Diskussion in einen Konsens aufgelöst wurden.

Anhang 4-H: 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-G):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Der Anhang enthält zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Anhang 4-H: 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

Anhang 4-H: 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹⁸. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-¹⁹ bzw. STROBE-Statements²⁰ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Der Anhang enthält zur Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Anhang 4-H: 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die

¹⁸ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

¹⁹ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

²⁰ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Der Anhang enthält zur Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Anhang 4-H: 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten²¹ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet²² werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

²¹ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

²² Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität²³ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Der Anhang enthält zu Meta-Analysen keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Anhang 4-H: 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Der Anhang enthält zu Sensitivitätsanalysen keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Anhang 4-H: 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen

²³ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Der Anhang enthält zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Anhang 4-H: 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich²⁴. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von

²⁴ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“²⁵, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“²⁶ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“²⁷, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist²⁸.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen²⁹.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

²⁵ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

²⁶ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

²⁷ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

²⁸ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

²⁹ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Anhang 4-H: 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Anhang 4-H: 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhang 4-H: 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhang 4-H: 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-H-1 (Anhang): Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d.h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-1 entspricht hier Tabelle 4-H-1.

Der Anhang enthält zu den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-H-2 (Anhang): Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Tabelle 4-1 entspricht hier Tabelle 4-H-1.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

Anhang 4-H: 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das

Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Anhang 4-H: 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1 entspricht hier Tabelle 4-H-1.

Tabelle 4-H-3 (Anhang): Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Anhang 4-H: 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-H-4 (Anhang): Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-H: 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhang 4-H: 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-H-5 (Anhang): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundärer Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-H-6 (Anhang): Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-H-7 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter	Geschlecht	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Gruppe		(Jahre)	w /m (%)	
<Studie 1>				
<Gruppe 1>				
<Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Der Anhang enthält zu den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Anhang 4-H: 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-8 (Anhang): Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Anhang enthält zu den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Anhang 4-H: 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-H-9 (Anhang): Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Anhang 4-H: 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-H-10 (Anhang): Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-11 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Anhang enthält zu den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-H-12 (Anhang): Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Der Anhang enthält zu den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 21: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Der Anhang enthält zu den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Anhang 4-H: 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.4.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Der Anhang enthält zu den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Anhang 4-H: 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.4 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Der Anhang enthält zu den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine zusätzlichen Angaben für Topiramate.

Anhang 4-H: 4.3.2 Weitere Unterlagen

Anhang 4-H: 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

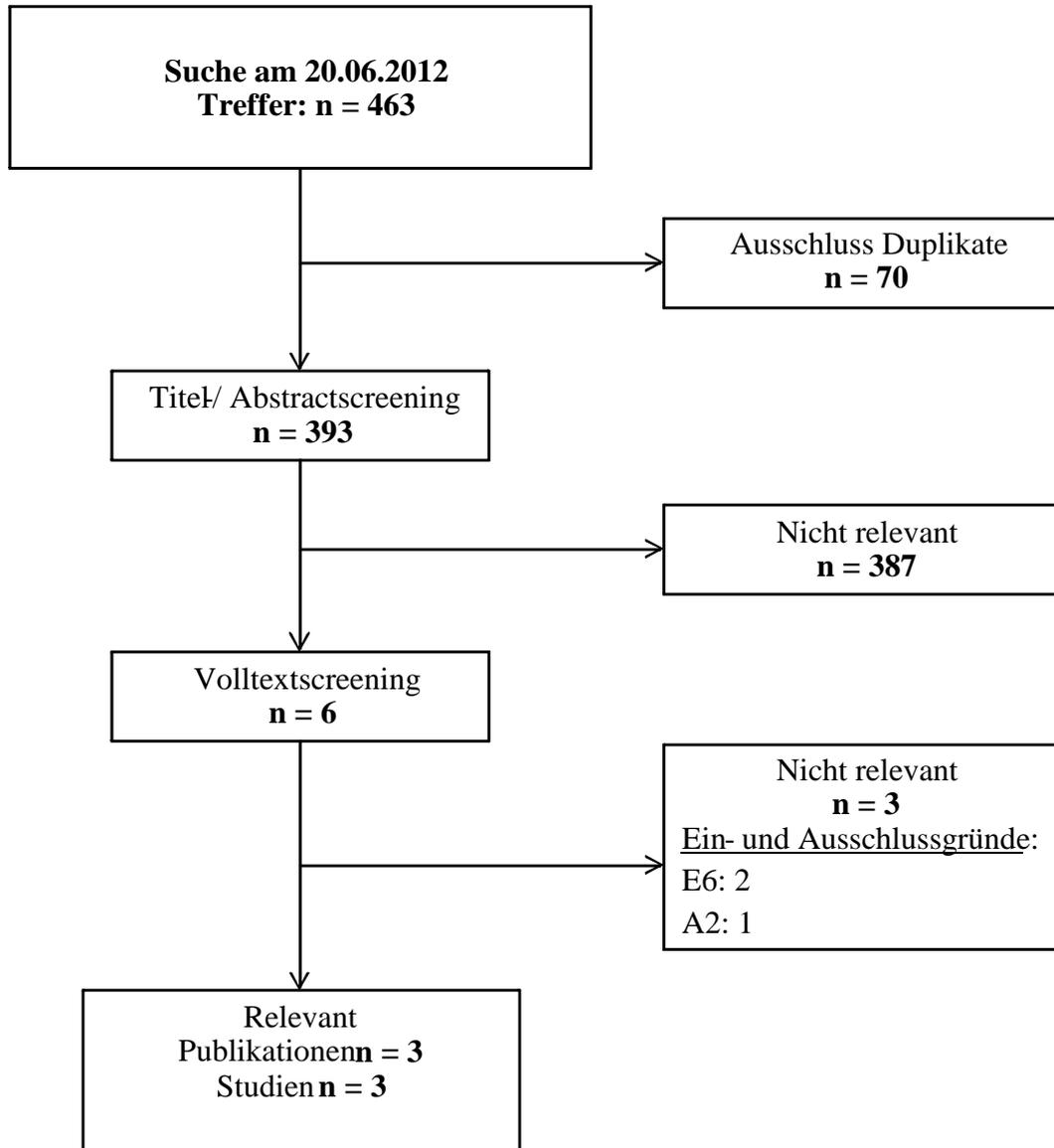
Anhang 4-H: 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Anhang 4-H: 4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Es liegen keine Studien des pharmazeutischen Unternehmers zu Topiramate vor. Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern vorgenommen. **Tabelle 4-H-14** stellt den resultierenden Studienpool aus RCTs mit der Topiramate dar, sowie die Datenquellen, die in den Recherchen identifiziert wurden.

Anhang 4-H: 4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

E6: Studiendauer: ≥ 12 Wochen Erhaltungs-Phase nach Titration
 A2: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen

Abbildung 22: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Topiramate

Anhang 4-H: 4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-H-13 (Anhang): Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Topiramat

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
CR005458	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2011b) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform 2011b)	nein (Liste liegt nicht vor)	ja
CR005452	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2011a) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform 2011a)	nein (Liste liegt nicht vor)	ja

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Anhang 4-H: 4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit Topiramat

Tabelle 4-H-14 (Anhang): Studienpool – RCT mit Topiramat

Studie	verfügbare Datenquellen ^a		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert			
CR005458	ja (R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)	ja (clinicaltrials.gov 2011b; International Clinical Trials Registry Platform 2011b)	ja (Faught et al. 1996)
CR005452	ja (R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)	ja (clinicaltrials.gov 2011a; International Clinical Trials Registry Platform 2011a)	ja (Privitera et al. 1996)
nicht identifizierbar	nein	nein	ja (Zhang et al. 2011)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-H: 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Tabelle 4-H-15 (Anhang): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundärer Endpunkte
Privitera et al. 1996	RCT, multizentrisch, doppelblind, plazebokontrolliert, Parallelgruppen in ansteigender Dosierung.	Männer und Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit diagnostizierter Epilepsie, die trotz Einnahme von bis zu zwei verschiedenen Antiepileptika (AEDs) weiterhin an fokalen Anfällen leiden.	Topiramamat 600mg/Tag (n=48) Topiramamat 800mg/Tag (n=48) Topiramamat 1.000mg/Tag (n=47) Plazebo (n=47)	Baseline-Phase: 12 Wochen – Überprüfung der Eignung zur Studienteilnahme und Dokumentation der Anfallshäufigkeit. Doppelblindphase: 18 Wochen – Titrations-Phase (sechs Wochen) und Erhaltungs-Phase (12 Wochen) Im Anschluss: Reduktion der Mediaktion oder	17 Studienzentren 22. März 1988 bis 13. Januar 1991	Primärer Endpunkt: • Mediane prozentuale Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase. Sekundärer Endpunkte: • 50% Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um ≥50%) • Mediane prozentuale Reduktion der

				Open-label-extension Studie		<p>Anfallshäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50% Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter fokaler Anfälle um $\geq 50\%$) • Allgemeine Einschätzung der Verbesserung des Patienten nach der Doppelblind-Phase • Allgemeine Einschätzung der Wirksamkeit der Medikation nach der Doppelblind-Phase aus Patientenperspektive
Faught et al. 1996	RCT, multizentrisch, doppelblind, plazebokontrolliert, Parallelgruppen in ansteigender Dosierung.	Männer und Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit diagnostizierter Epilepsie, die trotz der Einnahme von bis zu zwei verschiedenen AEDs weiterhin an fokalen Anfällen leiden.	Topiramamat 200mg/Tag (n=48) Topiramamat 400mg/Tag (n=48) Topiramamat 600mg/Tag (n=47) Plazebo (n=47)	Baseline-Phase: 12 Wochen – Überprüfung der Eignung zur Studienteilnahme und Dokumentation der Anfallshäufigkeit. Doppelblindphase: 16 Wochen – Titrations-Phase (vier	17 Studienzentren 29. Februar 1988 bis 20. Dezember 1990	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediane prozentuale Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase. <p>Sekundärer Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50% Responder-Rate (definiert als Anteil

	<p>Wochen) und Erhaltungs-Phase (12 Wochen)</p> <p>Im Anschluss: Reduktion der Medikation oder Open-label-extension Studie</p>	<p>der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediane prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase. • 50% Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter fokaler Anfälle um $\geq 50\%$) • Allgemeine Einschätzung der Verbesserung des Patienten nach der Doppelblind-Phase • Allgemeine Einschätzung der Wirksamkeit der Medikation nach der Doppelblind-Phase aus Patientenperspektive
--	--	--

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Tabelle 4-H-16 (Anhang): Charakterisierung der Interventionen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Intervention Gruppe 1	Intervention Gruppe 2	Intervention Gruppe 3	Vergleichs-Gruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere AEDs
Privitera et al. 1996	<p>Topiramate 600mg Titrations-Phase: zwei Topiramate-Tabletten pro Tag, Steigerung in 100mg/Tag -Schritten pro Woche (ausgehend von 100mg), bis zu einer Anzahl von fünf Tabletten pro Tag.</p> <p>Erhaltungs-Phase: durchgehende Verabreichung von 600mg/Tag Topiramate pro Tag. Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch reduziert werden.</p>	<p>Topiramate 800mg Titrations-Phase: zwei Topiramate -Tabletten pro Tag, Steigerung in 100mg-Schritten pro Woche (ausgehend von 100mg), bis zu einer Anzahl von fünf Tabletten pro Tag.</p> <p>Erhaltungs-Phase: durchgehende Verabreichung von 800mg/Tag Topiramate pro Tag. Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch reduziert werden.</p>	<p>Topiramate 1.000mg Titrations-Phase: zwei Topiramate -Tabletten pro Tag, Steigerung in 100mg-Schritten pro Woche (ausgehend von 100mg), bis zu einer Anzahl von fünf Tabletten pro Tag.</p> <p>Erhaltungs-Phase: durchgehende Verabreichung von 1.000mg/Tag Topiramate pro Tag. Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch reduziert werden.</p>	<p>Plazebo Titrations-Phase: zwei Plazebo-Tabletten pro Tag, Steigerung bis zu einer Anzahl von fünf Tabletten pro Tag.</p> <p>Erhaltungs-Phase: durchgehende Verabreichung von fünf Plazebo-Tabletten pro Tag.</p>	Keine bestimmte Vorbehandlung. Patienten nahmen ein oder zwei auf dem Markt befindliche AEDs.	Während der Studiendauer erhielten die Patienten ihre bisherige AED Therapie weiter.
Faught et al. 1996	<p>Topiramate 200mg Titrations-Phase: eine Topiramate -Tablette pro Tag, in wöchentlich ansteigender Dosierung (ausgehend von 100mg), sechs Tabletten pro Tag (Kombination aus Wirkstoff und Plazebo).</p> <p>Erhaltungs-Phase:</p>	<p>Topiramate 400mg Titrations-Phase: eine Topiramate -Tablette pro Tag, in wöchentlich ansteigender Dosierung (ausgehend von 100mg), sechs Tabletten pro Tag (Kombination aus Wirkstoff und Plazebo).</p> <p>Erhaltungs-Phase:</p>	<p>Topiramate 600mg Titrations-Phase: eine Topiramate -Tablette pro Tag, in wöchentlich ansteigender Dosierung (ausgehend von 100mg), sechs Tabletten pro Tag.</p> <p>Erhaltungs-Phase: Durchgehende Verabreichung von</p>	<p>Plazebo Titrations-Phase: eine Plazebo-Tablette pro Tag, Steigerung bis zu einer Anzahl von sechs Tabletten pro Tag.</p> <p>Erhaltungs-Phase: Durchgehende Verabreichung von</p>		

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Intervention Gruppe 1	Intervention Gruppe 2	Intervention Gruppe 3	Vergleichs-Gruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere AEDs
	Durchgehende Verabreichung von 200mg/Tag Topiramamat pro Tag. Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch reduziert werden.	Durchgehende Verabreichung von 400mg/Tag Topiramamat pro Tag. Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch reduziert werden.	600mg/Tag Topiramamat pro Tag. Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch reduziert werden.	sechs Plazebo-Tabletten pro Tag.		

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Tabelle 4-H-17 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie Gruppe	N ^a	Alter in Jahren [MW] ^a	Geschlecht w / m [n (%)] ^a	Anzahl der Studien- abbrecher [n (%)] ^a	Herkunft* [n (%)]	Anfallsart** [n (%)]
Privitera et al. 1996						
Topiramate 600mg	48	35,6	10 (20,8) / 38 (79,2)	10 (20,8)	43 (89,6) 3 (6,2) 2 (4,1)	22 (45,8) 46 (95,8) 29 (60,4) 0 (0,0)
Topiramate 800mg	48	34,6	7 (14,6) / 41(85,4)	5 (10,4)	41 (85,4) 6 (12,5) 1 (2,1)	22 (45,8) 42 (87,5) 33 (68,8) 0 (0,0)
Topiramate 1.000mg	47	36,3	7 (14,9) / 40 (85,1)	8 (17,0)	44 (93,6) 2 (4,3) 1 (2,1)	27 (57,4) 45 (95,7) 21 (44,7) 1 (2,1)
Plazebo	47	35,0	14 (29,8) / 33 (70,2)	1 (2,1)	42 (89,4) 5 (10,6) 0 (0,0)	19 (40,4) 44 (93,6) 36 (76,6) 0 (0,0)
Faught et al. 1996						
Topiramate 200mg	45	38,6	19 / 29 ^b	4 ^c	37 7 1	18 (40) 42 (93) 27 (60)
Topiramate 400mg	45	38,9	6 (13,3) / 39 (86,7)	9 ^c	41 4 0	21 (47) 43 (96) 26 (58)
Topiramate 600mg	46	33,8	7 (15,2) / 39 (84,8)	13 ^c	40 6 0	26 (57) 43 (94) 32 (70)
Plazebo	45	36,2	9 (20,0) / 36 (80,0)	7 ^c	41 4 0	20 (44) 39 (87) 34 (76)
*Herkunft:		**Anfallsart (Mehrfachnennungen möglich):				
<ul style="list-style-type: none"> • Weiße • Schwarze • Andere 		Privitera et al. 1996: <ul style="list-style-type: none"> • Einfach-fokale Anfälle • Komplex-fokale Anfälle • Sekundär-generalisierte Anfälle • Generalisierte tonisch-klonische Anfälle 				

Faught et al. 1996: (%-Angaben aus Text übernommen, daher keine Dezimalstelle)

- Einfach-fokale Anfälle
- Komplex-fokale Anfälle
- Sekundär-generalisierte Anfälle

^a Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, die randomisiert wurden.

^b Die angegebenen Zahlen ergeben 48 und nicht 45, daher keine Prozenterrechnung.

^c Diese Zahlen werden in Faught et al. 1996 genannt. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. Im Studienprotokoll CR005458 werden lediglich insgesamt 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten.

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Die Studie von Privitera et al. ist eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, multizentrische Phase II/III Studie, durchgeführt an 17 Studienzentren. In Parallelgruppen wurde die Effektivität und Sicherheit von Topiramat in Dosierungen von 600mg, 800mg/Tag und 1.000mg/Tag vs. Plazebo untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit einer diagnostizierten Epilepsie mit weiterhin auftretenden fokalen Anfällen trotz der Einnahme von bis zu zwei AEDs. Insgesamt wurden 190 Patienten randomisiert. Das Verhältnis der Gruppe betrug 1:1:1:1, so dass 48 Patienten in die Topiramat 600mg/Tag-, 48 Patienten in die Topiramat 800mg/Tag-, 47 Patienten in die Topiramat 1.000mg/Tag- und 47 Patienten in die Plazebo-Gruppe aufgenommen wurden.

Die Studie umfasste eine 12-wöchige Baseline-Phase, in der die Patienten die Anfallshäufigkeit dokumentierten. Nach der randomisierten Zuteilung in eine der vier Behandlungsgruppen mit Plazebo, 600mg, 800mg/Tag oder 1.000mg/Tag Topiramat folgte eine 18-wöchige Doppelblind-Phase, welche sich aus einer sechs-wöchigen Titrations-Phase und 12-wöchigen Erhaltungs-Phase zusammensetzte, in der die Patienten zweimal täglich die Studienmedikation (Topiramat oder Plazebo) nach folgendem Schema einnahmen:

- Topiramat 600mg/Tag: zwei Topiramat -Tabletten pro Tag, Steigerung in 100mg/Tag -Schritten pro Woche (ausgehend von 100mg), bis zu einer Anzahl von fünf Tabletten pro Tag (Titrations-Phase). Durchgehende Verabreichung von 200mg/Tag Topiramat pro Tag (Erhaltungs-Phase). Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch reduziert werden.
- Topiramat 800mg/Tag: zwei Topiramat -Tabletten pro Tag, Steigerung in 100mg/Tag -Schritten pro Woche (ausgehend von 100mg), bis zu einer Anzahl von fünf Tabletten pro Tag (Titrations-Phase). Durchgehende Verabreichung von 800mg/Tag Topiramat pro Tag (Erhaltungs-Phase). Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch reduziert werden.

- Topiramat 1.000mg/Tag: zwei Topiramat -Tabletten pro Tag, Steigerung in 100mg/Tag Schritten pro Woche (ausgehend von 100mg), bis zu einer Anzahl von fünf Tabletten pro Tag (Titrations-Phase). Durchgehende Verabreichung von 1.000mg/Tag Topiramat pro Tag (Erhaltungs-Phase). Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch reduziert werden.
- Plazebo: Täglich zwei Plazebo-Tabletten pro Tag, Steigerung bis zu einer Anzahl von fünf Tabletten pro Tag (Titrations-Phase). Durchgehende Verabreichung von fünf Plazebo-Tabletten pro Tag (Erhaltungs-Phase).

Die Hauptfragestellung war der Vergleich von 600mg, 800mg/Tag und 1.000mg/Tag Topiramat vs. Plazebo hinsichtlich der medianen prozentualen Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase. Sekundäre Endpunkte waren die 50% Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$), die mediane prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle, die 50% Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter fokaler Anfälle um $\geq 50\%$), die allgemeine Einschätzung der Verbesserung des Patienten nach der Doppelblind-Phase und die allgemeine Einschätzung der Wirksamkeit der Medikation nach der Doppelblind-Phase aus Patientenperspektive.

Zudem wurden folgende Sicherheitsvariablen erhoben: Allgemeinärztliche und neurologische Untersuchungen, Messen von Vitalparametern, Klinische Laboruntersuchungen, Augenärztliche und audiologische Untersuchungen, Bestimmung der Plasmakonzentration von Topiramat und anderen AEDs, Gesamt mortalität, Dokumentation des Auftretens von UEs, SUEs und Therapieabbruch aufgrund UEs.

Die mediane prozentuale Reduktion der monatlichen Anfallsfrequenz während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase wurde durch paarweise Vergleiche der drei Topiramat -Gruppen mit der Placebo-Gruppe quantifiziert. Dazu wurden drei separate zwei-faktorielle ANOVAs basierend auf Rängen durchgeführt. Unterschiede in 50% Responder-Raten (Definition s.o.) in den vier Gruppen wurden mithilfe des Cochran-Mantel-Haenszel Tests quantifiziert. Unterschiede in der prozentualen Reduktion der Anfallshäufigkeit an generalisierten Anfällen während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase wurden durch ANOVAs quantifiziert. Da nur wenige Patienten generalisierte Anfälle aufwiesen, wurden alle drei Topiramat -Gruppen zusammengelegt und gegen die Plazebo-Gruppe getestet. Unterschiede in 50% Responder-Rate sekundär generalisierter fokaler Anfälle wurden berechnet, jedoch nicht statistisch quantifiziert. Unterschiede in der allgemeinen Einschätzung der Patienten nach der Doppelblind-Phase in den vier Gruppen wurden mithilfe des Wilcoxon-Rangsummen Tests erfasst. Keine Angaben werden zur Analyse der Einschätzung der Wirksamkeit aus Patientenperspektive gemacht.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Analysen wurden gepoolt und für jedes Studienzentrum separat durchgeführt.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Die Studie von Faught et al. ist eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, multizentrische Phase II/III Studie, durchgeführt an 17 Studienzentren. In Parallelgruppen wurde die Effektivität und Sicherheit von Topiramat in Dosierungen von 200mg, 400mg/Tag und 600mg/Tag vs. Plazebo untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit einer diagnostizierten Epilepsie mit weiterhin auftretenden fokalen Anfällen trotz der Einnahme von bis zu zwei AEDs. Insgesamt wurden 181 Patienten randomisiert. Das Verhältnis der Gruppe betrug 1:1:1:1, so dass 45 Patienten in die Topiramat 200mg/Tag-, 45 Patienten in die Topiramat 400mg/Tag-, 46 Patienten in die Topiramat 600mg/Tag- und 45 Patienten in die Plazebo-Gruppe aufgenommen wurden.

Die Studie umfasste eine 12-wöchige Baseline-Phase, in der die Patienten die Anfallshäufigkeit dokumentierten. Nach der randomisierten Zuteilung in eine der vier Behandlungsgruppen mit Plazebo, 200mg/Tag, 400mg/Tag oder 600mg/Tag Topiramat folgte eine 16-wöchige Doppelblind-Phase, welche sich aus einer vier-wöchigen Titrations-Phase und 12-wöchigen Erhaltungs-Phase zusammensetzte, in der die Patienten zweimal täglich max. 6 Tabletten der Studienmedikation nach folgendem Schema einnahmen:

- Topiramat 200mg/Tag: eine Topiramat -Tablette pro Tag, in wöchentlich ansteigender Dosierung (ausgehend von 100mg) auf sechs Tabletten pro Tag (Kombination aus Wirkstoff und Plazebo) (Titrations-Phase). Durchgehende Verabreichung von 200mg/Tag Topiramat pro Tag (Erhaltungs-Phase). Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch reduziert werden.
- Topiramat 400mg/Tag: eine Topiramat -Tablette pro Tag, in wöchentlich ansteigender Dosierung (ausgehend von 100mg) auf sechs Tabletten pro Tag (Kombination aus Wirkstoff und Plazebo) (Titrations-Phase). Durchgehende Verabreichung von 400mg/Tag Topiramat pro Tag (Erhaltungs-Phase). Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch reduziert werden.
- Topiramat 600mg/Tag: eine Topiramat -Tablette pro Tag, in wöchentlich ansteigender Dosierung (ausgehend von 100mg), sechs Tabletten pro Tag (Titrations-Phase). Durchgehende Verabreichung von 600mg/Tag Topiramat pro Tag (Erhaltungs-Phase). Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch reduziert werden.

- Plazebo: eine Plazebo-Tablette pro Tag, Steigerung bis zu einer Anzahl von sechs Tabletten pro Tag (Titrations-Phase). Durchgehende Verabreichung von sechs Plazebo-Tabletten pro Tag (Erhaltungs-Phase).

Die Hauptfragestellung ist der Vergleich von 200mg, 400mg/Tag und 600mg/Tag Topiramaten vs. Plazebo hinsichtlich der medianen prozentualen Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase. Sekundäre Endpunkte waren die 50% Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$), die mediane prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase, die 50% Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter fokaler Anfälle um $\geq 50\%$), die allgemeine Einschätzung der Verbesserung des Patienten nach der Doppelblind-Phase und die allgemeine Einschätzung der Wirksamkeit der Medikation nach der Doppelblind-Phase aus Patientenperspektive.

Zudem wurden folgende Sicherheitsvariablen erhoben: Allgemeinärztliche und neurologische Untersuchungen, Messen von Vitalparametern, EKG-Untersuchung, Röntgenbefund des Thorax, Klinische Laboruntersuchungen, Augenärztliche und audiologische Untersuchungen, Bestimmung der Plasmakonzentration von Topiramaten und anderen AEDs, Gesamtmortalität, Dokumentation des Auftretens von UEs, SUEs und Therapieabbruch aufgrund UEs. Die mediane prozentuale Reduktion der mittleren monatlichen Anfalls-Rate während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase wurde durch paarweise Vergleiche der 3 Topiramaten-Gruppen mit der Placebo-Gruppe quantifiziert. Dazu wurden 3 separate zweifaktorielle ANOVAs basierend auf Rängen durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Dose-Response-Analyse mithilfe des Jonckheere-Terpstra Tests durchgeführt. Unterschiede in der 50% Responder-Rate (Definition s.o.) in den vier Gruppen wurden mithilfe des Cochran-Mantel-Haenszel Tests erfasst. Zusätzlich wurde eine Dose-Response-Analyse mithilfe des Cochran-Armitage Test durchgeführt. Unterschiede in der allgemeinen Einschätzung der Patienten nach der Doppelblind-Phase in den vier Gruppen wurden mithilfe des Wilcoxon-Rangsummen Tests erfasst. Unterschiede in der prozentualen Reduktion der Frequenz an generalisierten Anfällen während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase wurden durch ANOVAs quantifiziert. Unterschiede in 50% Responder-Rate sekundär generalisierter fokaler Anfälle wurden berechnet, jedoch nicht statistisch quantifiziert. Keine Angaben werden zur Analyse der Einschätzung der Wirksamkeit aus Patientenperspektive gemacht. Es wurden alle drei Topiramaten-Gruppen zusammengelegt und gegen die Plazebo-Gruppe getestet.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Analysen wurden gepoolt und für jedes Studienzentrum separat durchgeführt.

Anhang 4-H: 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-H-18 (Anhang): Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Primäre Endpunkte						
Studie	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage	50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$)				
Privitera et al. 1996	ja ^a	ja ^a				
CR005452	ja ^a	ja ^a				
Faught et al. 1996	ja ^a	ja ^a				
CR005458	ja ^a	ja ^a				
Sekundäre Endpunkte						
Studie	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit komplex-fokaler Anfälle plus sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage	Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage	Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen	75% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um $\geq 75\%$)	QOLIE-31-P	
Privitera et al. 1996	nein	ja ^b	nein	nein	nein	nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CR005452	nein	ja ^b	nein	nein	nein
Faught et al. 1996	nein	ja ^b	nein	nein	nein
CR005458	nein	ja ^b	nein	nein	nein
	50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle plus sekundär generalisierte Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$)			
Privitera et al. 1996	nein	ja ^b			
CR005452	nein	nein			
Faught et al. 1996	nein	ja ^b			
CR005458	nein	nein			
Sicherheitsvariablen					
Studie	Gesamtmortalität	UE gesamt	SUE gesamt	Therapieabbruch aufgrund UE	UE: Hautausschlag
Privitera et al. 1996	ja	ja	ja	ja	nein
CR005452	ja	ja	ja	ja	nein
Faught et al. 1996	ja	ja	ja	ja	nein
CR005458	ja	ja	ja	ja	nein
	UE: Schwindel	UE: Somnolenz	UE: Ataxie	UE: Übelkeit	UE: Erbrechen
Privitera et al. 1996	ja	ja	ja	nein	nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CR005452	ja	ja	ja	nein	nein
Faught et al. 1996	ja	ja	ja	nein	nein
CR005458	ja	ja	ja	nein	nein
	UE: Kopfschmerzen	UE: Diplopie	UE: Verschwommensehen	UE: Stürze	UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten
Privitera et al. 1996	ja	ja	nein	nein	nein
CR005452	ja	ja	nein	nein	nein
Faught et al. 1996	ja	ja	nein	nein	nein
CR005458	ja	ja	nein	nein	nein

^a Diese Endpunkte beziehen sich jedoch *nicht* auf einen Zeitraum von 28 Tagen sondern immer auf einen Vergleich zwischen der Doppelblind-/Erhaltungs- und der Baseline-Phase.

^b Dieser Endpunkt wurde nur bei Patienten erhoben, die während der Baseline-Phase sekundär generalisierte Anfälle hatten.

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Anhang 4-H: 4.3.2.1.3.1 Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.4.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-H-19 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Topiramat 200mg	Topiramat 400mg	Topiramat 600mg	Topiramat 800mg	Topiramat 1.000mg
2	Privitera et al. 1996 CR005452	• •			• •	• •	• •
2	Faught et al. 1996 CR005458	• •	• •	• •	• •		

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-H-20 (Anhang): Operationalisierung von „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle“

Studie	Operationalisierung
Privitera et al. 1996 CR005452	Änderung der Häufigkeit fokaler Anfälle, ermittelt aus den Anfallstagebüchern; Klassifikation der Anfälle durch Untersucher
Faught et al. 1996 CR005458	Änderung der Häufigkeit fokaler Anfälle, ermittelt aus den Anfallstagebüchern; Klassifikation der Anfälle durch Untersucher

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-21 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Privitera et al. 1996 CR005452	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig
Faught et al. 1996 CR005458	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Placebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 47 Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. Bei Privitera et al. 1996 in Tabelle 4 (S. 1682) werden in der Placebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramamat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramamat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramamat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Bei Privitera et al. 1996 im Fließtext (S. 1681, Spalte 2) und im Studienprotokoll CR005452 werden in der Placebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramamat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramamat-800mg/Tag-Gruppe

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anomalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Studie daher als hoch, das des Endpunkts jedoch als niedrig zu bewerten.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Plazebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten eingingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten: Bei Faught et al. 1996 werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. Im Studienprotokoll CR005458 werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten. Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das Verzerrungspotential insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts ist jedoch als niedrig zu bewerten, da sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen finden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-H-22 (Anhang): Ergebnisse für „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n	Mediane Reduktion in %	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Privitera et al. 1996				
Topiramat 600mg	Mediane prozentuale Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit	48	40,7	<0,001
Topiramat 800mg		48	41,0	<0,001
Topiramat 1.000mg		47	37,5	<0,001
Plazebo		47	1,2	- / -
Faught et al. 1996				
Topiramat 200mg	Mediane prozentuale Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit	45	29,6	0,051
Topiramat 400mg		45	47,8	0,007
Topiramat 600mg		46	44,7	<0,001
Plazebo		45	13,1	- / -

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996)

Die Unterschiede in der medianen prozentualen Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit waren auch bei getrennter Analyse pro Studienzentrum konsistent. Es fanden sich keine Studienzentrums-Interaktionen ($p = 0,889$).

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996)

Die Unterschiede in der medianen prozentualen Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit waren unterschiedlich bei getrennter Analyse pro Studienzentrum: signifikante Studienzentrums-Interaktionen bestanden bei den Vergleichen von 200mg/Tag Topiramat ($p = 0,051$) und 400mg/Tag Topiramat ($p = 0,07$) mit Plazebo; keine derartige Interaktion wurde beim Vergleich von 600mg/Tag Topiramat mit Plazebo gefunden. Weitere Analysen ergaben daraufhin, dass in 56% der Studienzentren Topiramat 200mg/Tag besser abschnitt als Plazebo

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen (keine genaueren Angaben) und in 73% der Studienzentren Topiramat 400mg/Tag besser abschnitt als Plazebo (keine genaueren Angaben).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$)

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-H-23 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Topiramat 200mg	Topiramat 400mg	Topiramat 600mg	Topiramat 800mg	Topiramat 1.000mg
2	Privitera et al. 1996 CR005452	• •			• •	• •	• •
2	Faught et al. 1996 CR005458	• •	• •	• •	• •		

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-H-24 (Anhang): Operationalisierung von „50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$)“

Studie	Operationalisierung
Privitera et al. 1996 CR005452	Änderung der Häufigkeit fokaler Anfälle, ermittelt aus den Anfallstagebüchern; Klassifikation der Anfälle durch Untersucher
Faught et al. 1996 CR005458	Änderung der Häufigkeit fokaler Anfälle, ermittelt aus den Anfallstagebüchern; Klassifikation der Anfälle durch Untersucher

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-25 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$)“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Privitera et al. 1996 CR005452	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig
Faught et al. 1996 CR005458	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Plazebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 47 Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. Bei Privitera et al. 1996 in Tabelle 4 (S. 1682) werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramamat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramamat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramamat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Bei Privitera et al. 1996 im Fließtext (S. 1681, Spalte 2) und im Studienprotokoll CR005452 werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramamat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramamat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramamat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anomalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Studie daher als hoch, das des Endpunkts jedoch als niedrig zu bewerten.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Plazebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten gingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten: Bei Faught et al. 1996 werden 33 Patienten

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. Im Studienprotokoll CR005458 werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten. Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das Verzerrungspotential insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts ist jedoch als niedrig zu bewerten, da sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-H-26 (Anhang): Ergebnisse für „50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$)“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n	Anzahl der 50%-Responder (%)	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Privitera et al. 1996				
Topiramat 600mg	50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$)	48	21 (43,8)	< 0,001
Topiramat 800mg		48	19 (39,6)	0,001
Topiramat 1.000mg		47	18 (38,3)	0,001
Plazebo		47	4 (8,5)	- / -
Faught et al. 1996				
Topiramat 200mg	50% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$)	45	12 (26,7)	0,620
Topiramat 400mg		45	21 (46,7)	0,013
Topiramat 600mg		46	21 (45,7)	0,027
Plazebo		45	8 (17,8)	- / -

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996)

Die Unterschiede in der 50% Responder-Rate wurden auch per Protocol analysiert. Es wird berichtet, die Ergebnisse seien übereinstimmend mit den in der Tabelle aufgeführten Intention-to-treat Analysen gewesen.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996)

Es wurden bei der Analyse der Unterschiede der 50% Responder-Rate keine studienzentrums-spezifischen Interaktionen gefunden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-H-27 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Topiramamat 200mg	Topiramamat 400mg	Topiramamat 600mg	Topiramamat 800mg	Topiramamat 1.000mg
2	Privitera et al. 1996 CR005452	• •			• •	• •	• •
2	Faught et al. 1996 CR005458	• •	• •	• •	• •		

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-H-28 (Anhang): Operationalisierung von „Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle“

Studie	Operationalisierung
Privitera et al. 1996 CR005452	Änderung der Häufigkeit fokaler Anfälle, ermittelt aus den Anfallstagebüchern; Klassifikation der Anfälle durch Untersucher
Faught et al. 1996 CR005458	Änderung der Häufigkeit fokaler Anfälle, ermittelt aus den Anfallstagebüchern; Klassifikation der Anfälle durch Untersucher

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-29 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Privitera et al. 1996 CR005452	niedrig	ja	unklar	nein	nein	niedrig
Faught et al. 1996 CR005458	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen wurden und während der Baseline-Phase sekundär generalisierte Anfälle hatten. Es wurden die Daten von 17 Patienten der Plazebo-Gruppe, 12 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 17 Patienten der 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 11 Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Da nicht berichtet wird, wieviele Patienten während der Baseline-Phase sekundär generalisierte Anfälle hatten, ist nicht klar, ob das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte. widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. Bei Privitera et al. 1996 in Tabelle 4 (S. 1682) werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Bei Privitera et al. 1996 im Fließtext (S. 1681, Spalte 2) und im Studienprotokoll CR005452 werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anomalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Studie daher als hoch, das des Endpunkts jedoch als niedrig zu bewerten.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden und während der Baseline-Phase sekundär generalisierte Anfälle hatten. Es wurden die Daten von 14 Patienten der Plazebo-Gruppe, 14 Patienten der 200mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 15 Patienten der 400mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 13 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Da nicht berichtet wird, wieviele Patienten sekundär generalisierte Anfälle während der Baseline-Phase hatten, ist nicht klar ob das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten: Bei Faught et al. 1996 werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. Im Studienprotokoll CR005458 werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten. Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das Verzerrungspotential insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts ist jedoch als niedrig zu bewerten, da sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-H-30 (Anhang): Ergebnisse für „Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n	Mediane Reduktion in %	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Privitera et al. 1996				
Topiramat 600mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle	12	65,5	k.A.
Topiramat 800mg		17	44,4	k.A.
Topiramat 1.000mg		11	78,0	k.A.
Plazebo		17	40,3	- / -
Faught et al. 1996				
Topiramat 200mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle	14	62	k.A.
Topiramat 400mg		15	100	k.A.
Topiramat 600mg		13	89	k.A.
Plazebo		14	1	- / -

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996)

Die Unterschiede in der medianen prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle wurden nicht quantifiziert.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Die Unterschiede in der medianen prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle wurden nicht quantifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

50% Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle um $\geq 50\%$)

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-H-31 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Topiramamat 200mg	Topiramamat 400mg	Topiramamat 600mg	Topiramamat 800mg	Topiramamat 1.000mg
1	Privitera et al. 1996	•			•	•	•
1	Faught et al. 1996	•	•	•	•		

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 4-H-32 (Anhang): Operationalisierung von „50% Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle um $\geq 50\%$)“

Studie	Operationalisierung
Privitera et al. 1996	Änderung der Häufigkeit fokaler Anfälle, ermittelt aus den Anfallstagebüchern; Klassifikation der Anfälle durch Untersucher
Faught et al. 1996	Änderung der Häufigkeit fokaler Anfälle, ermittelt aus den Anfallstagebüchern; Klassifikation der Anfälle durch Untersucher

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-33 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „50% Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle um $\geq 50\%$)“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Privitera et al. 1996	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig
Faught et al. 1996	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden und während der Baseline-Phase sekundär generalisierte Anfälle hatten. Es wurden die Daten von 17 Patienten der Placebo-Gruppe, 12 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 17 Patienten der 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 11 Patienten der 1.000mg/Tag-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Da nicht berichtet wird, wieviele Patienten während der Baseline-Phase sekundär generalisierte Anfälle hatten, ist nicht klar, ob das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte. widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. Bei Privitera et al. 1996 in Tabelle 4 (S. 1682) werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Bei Privitera et al. 1996 im Fließtext (S. 1681, Spalte 2) und im Studienprotokoll CR005452 werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anomalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Studie daher als hoch, das des Endpunkts jedoch als niedrig zu bewerten.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden und während der Baseline-Phase sekundär generalisierte Anfälle hatten. Es wurden die Daten von 14 Patienten der Plazebo-Gruppe, 14 Patienten der 200mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 15 Patienten der 400mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 13 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Da nicht berichtet wird, wieviele Patienten sekundär generalisierte Anfälle während der Baseline-Phase hatten, ist nicht klar ob das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten: Bei Faught et al. 1996 werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. Im Studienprotokoll CR005458 werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten. Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das Verzerrungspotential insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts ist jedoch als niedrig zu bewerten, da sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen finden

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-H-34 (Anhang): Ergebnisse für „Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n	Mediane Reduktion in %	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Privitera et al. 1996				
Topiramat 600mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle	12	65,5	k.A.
Topiramat 800mg		17	44,4	k.A.
Topiramat 1.000mg		11	78,0	k.A.
Plazebo		17	40,3	- / -
Faught et al. 1996				
Topiramat 200mg	Mediane prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle	14	62	k.A.
Topiramat 400mg		15	100	k.A.
Topiramat 600mg		13	89	k.A.
Plazebo		14	1	- / -

Quellen. (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996)

Die Unterschiede in der medianen prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle wurden nicht quantifiziert.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996)

Die Unterschiede in der medianen prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle wurden nicht quantifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Gesamtmortalität

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-H-35 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Topiramamat 200mg	Topiramamat 400mg	Topiramamat 600mg	Topiramamat 800mg	Topiramamat 1.000mg
2	Privitera et al. 1996 CR005452	• •			• •	• •	• •
2	Faught et al. 1996 CR005458	• •	• •	• •	• •		

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-H-36 (Anhang): Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
Privitera et al. 1996 CR005452	Anzahl der Todesfälle wurde dokumentiert
Faught et al. 1996 CR005458	Anzahl der Todesfälle wurde dokumentiert

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-37 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Privitera et al. 1996 CR005452	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig
Faught et al. 1996 CR005458	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

RCT: engl. Randomized Controlled Trial; ITT: engl. Intention to Treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Plazebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 47

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. Bei Privitera et al. 1996 in Tabelle 4 (S. 1682) werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Bei Privitera et al. 1996 im Fließtext (S. 1681, Spalte 2) und im Studienprotokoll CR005452 werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anomalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Studie daher als hoch, das des Endpunkts jedoch als niedrig zu bewerten.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Plazebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten gingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten: Bei Faught et al. 1996 werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. Im Studienprotokoll CR005458 werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten. Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Verzerrungspotential insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts ist jedoch als niedrig zu bewerten, da sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-H-38 (Anhang): Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n	Anzahl der Todesfälle	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Privitera et al. 1996				
Topiramat 600mg	Anzahl der Todesfälle	48	0	k.A.
Topiramat 800mg		48	0	k.A.
Topiramat 1.000mg		47	0	k.A.
Plazebo		47	0	- / -
Faught et al. 1996				
Topiramat 200mg	Anzahl der Todesfälle	45	0	k.A.
Topiramat 400mg		45	0	k.A.
Topiramat 600mg		46	0	k.A.
Plazebo		45	0	- / -

Quellen:(Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996)

Es wurden keine Todesfälle berichtet.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996)

Es wurden keine Todesfälle berichtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-H-39 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Topiramamat 200mg	Topiramamat 400mg	Topiramamat 600mg	Topiramamat 800mg	Topiramamat 1.000mg
2	Privitera et al. 1996 CR005452	• •			• •	• •	• •
2	Faught et al. 1996 CR005458	• •	• •	• •	• •		

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-H-40 (Anhang): Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse gesamt“

Studie	Operationalisierung
Privitera et al. 1996 CR005452	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch
Faught et al. 1996 CR005458	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-41 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Privitera et al. 1996 CR005452	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig
Faught et al. 1996 CR005458	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Plazebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 47 Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. Bei Privitera et al. 1996 in Tabelle 4 (S. 1682) werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Bei Privitera et al. 1996 im Fließtext (S. 1681, Spalte 2) und im Studienprotokoll CR005452 werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anomalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Studie daher als hoch, das des Endpunkts jedoch als niedrig zu bewerten.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Plazebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten gingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten: Bei Faught et al. 1996 werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. Im Studienprotokoll CR005458 werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten. Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Verzerrungspotential insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts ist jedoch als niedrig zu bewerten, da sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-H-42 (Anhang): Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n	Anzahl der UEs	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Privitera et al. 1996				
Topiramat 600mg	Unerwünschte Ereignisse gesamt	48	259	k.A.
Topiramat 800mg		48	279	k.A.
Topiramat 1.000mg		47	298	k.A.
Plazebo		47	133	- / -
Faught et al. 1996				
Topiramat 200mg	Unerwünschte Ereignisse gesamt	45	188	k.A.
Topiramat 400mg		45	204	k.A.
Topiramat 600mg		46	200	k.A.
Plazebo		45	113	- / -

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996)

Unterschiede in der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse wurden nicht quantifiziert. Die Anzahl der aufgeführten unerwünschten Ereignisse ergibt sich aus der Addition der einzeln dargestellten unerwünschten Ereignisse im Text.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996)

Unterschiede in der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse wurden nicht quantifiziert. Die Anzahl der aufgeführten unerwünschten Ereignisse ergibt sich aus der Addition der einzeln dargestellten unerwünschten Ereignisse im Text.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-H-43 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Topiramamat 200mg	Topiramamat 400mg	Topiramamat 600mg	Topiramamat 800mg	Topiramamat 1.000mg
2	Privitera et al. 1996 CR005452	• •			• •	• •	• •
2	Faught et al. 1996 CR005458	• •	• •	• •	• •		

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-H-44 (Anhang): Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“

Studie	Operationalisierung
Privitera et al. 1996 CR005452	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch
Faught et al. 1996 CR005458	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-45 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Privitera et al. 1996 CR005452	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig
Faught et al. 1996 CR005458	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Plazebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 47 Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. Bei Privitera et al. 1996 in Tabelle 4 (S. 1682) werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramamat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramamat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramamat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Bei Privitera et al. 1996 im Fließtext (S. 1681, Spalte 2) und im Studienprotokoll CR005452 werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramamat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramamat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramamat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anomalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Studie daher als hoch, das des Endpunkts jedoch als niedrig zu bewerten.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Plazebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten eingingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten: Bei Faught et al. 1996 werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. Im Studienprotokoll CR005458 werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten. Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das Verzerrungspotential insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts ist jedoch als niedrig zu bewerten, da sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-H-46 (Anhang): Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n	Anzahl der Patienten mit SUEs	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Privitera et al. 1996				
Topiramamat 600mg	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	48	1	k.A.
Topiramamat 800mg		48	0	k.A.
Topiramamat 1.000mg		47	2	k.A.
Plazebo		47	1	- / -
Faugh et al. 1996				
Topiramamat 200mg	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	45	0	k.A.
Topiramamat 400mg		45	2	k.A.
Topiramamat 600mg		46	0	k.A.
Plazebo		45	0	- / -

Quellen: (Faugh et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996)

Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der beiden Patienten aus der Topiramamat-600mg/Tag- und der Plazebo-Gruppe wurden als nicht wirkstoff-bezogen angesehen (in beiden Fällen Unfälle).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996)

Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beider Patienten wurden als nicht wirkstoffbezogen angesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-H-47 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Topiramamat 200mg	Topiramamat 400mg	Topiramamat 600mg	Topiramamat 800mg	Topiramamat 1.000mg
2	Privitera et al. 1996 CR005452	• •			• •	• •	• •
2	Faught et al. 1996 CR005458	• •	• •	• •	• •		

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-H-48 (Anhang): Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
Privitera et al. 1996 CR005452	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch
Faught et al. 1996 CR005458	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-49 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Privitera et al. 1996 CR005452	hoch	ja	unklar	nein	nein	hoch
Faught et al. 1996 CR005458	hoch	ja	nein	nein	nein	hoch

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Placebo-Gruppe, 48 Patienten der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
600mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 47 Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten: Bei Privitera et al. 1996 in Tabelle 4 (S. 1682) werden in der Placebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Bei Privitera et al. 1996 im Fließtext (S. 1681, Spalte 2) und im Studienprotokoll CR005452 werden in der Placebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Es ist daher nicht klar, ob das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anomalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Studie und dieses Endpunkts daher als hoch zu bewerten.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Placebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben. Daher ist nicht davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten: Bei Faught et al. 1996 werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. Im Studienprotokoll CR005458 werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
UEs die Studie vorzeitig beendeten. Das Verzerrungspotential sowohl auf Studieneben als auch für diesen Endpunkt ist damit insgesamt als hoch einzustufen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-H-50 (Anhang): Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n	Anzahl der Therapieabbrecher aufgrund UEs	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Privitera et al. 1996				
Topiramat 600mg	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	48	21 ^a / 10 ^b	k.A.
Topiramat 800mg		48	10 ^a / 5 ^b	k.A.
Topiramat 1.000mg		47	17 ^a / 8 ^b	k.A.
Plazebo		47	2 ^a / 1 ^b	- / -
Faught et al. 1996				
Topiramat 200mg	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	45	4 ^c	k.A.
Topiramat 400mg		45	9 ^c	k.A.
Topiramat 600mg		46	13 ^c	k.A.
Plazebo		45	7 ^c	- / -

^a Diese Zahlen wurden bei Privitera et al. 1996 in Tabelle 4 (S. 1682) berichtet.

^b Diese Zahlen wurden bei Privitera et al. 1996 im Fließtext (S. 1681, Spalte 2) und im Studienprotokoll CR005452 berichtet.

^c Diese Zahlen wurden bei Faught et al. 1996 berichtet. Da sonst nur aggregierte Zahlen für alle Studienabbrecher aufgrund UEs berichtet werden, werden diese hier nicht dargestellt.

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Wie bereits beschrieben finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Studienabbrecher aufgrund UEs.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996)

Wie bereits beschrieben finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Studienabbrecher aufgrund UEs.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Unerwünschte Ereignisse: Schwindel

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-H-51 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Topiramamat 200mg	Topiramamat 400mg	Topiramamat 600mg	Topiramamat 800mg	Topiramamat 1.000mg
2	Privitera et al. 1996 CR005452	• •			• •	• •	• •
2	Faught et al. 1996 CR005458	• •	• •	• •	• •		

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 4-H-52 (Anhang): Operationalisierung von „UE: Schwindel“

Studie	Operationalisierung
Privitera et al. 1996 CR005452	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch
Faught et al. 1996 CR005458	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-53 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UE: Schwindel“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Privitera et al. 1996 CR005452	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig
Faught et al. 1996 CR005458	hoch	ja	nein	nein	nein	niedrig

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Plazebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 47

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. Bei Privitera et al. 1996 in Tabelle 4 (S. 1682) werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Bei Privitera et al. 1996 im Fließtext (S. 1681, Spalte 2) und im Studienprotokoll CR005452 werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anomalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Studie daher als hoch, das des Endpunkts jedoch als niedrig zu bewerten.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Plazebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten gingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten: Bei Faught et al. 1996 werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. Im Studienprotokoll CR005458 werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten. Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Verzerrungspotential insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts ist jedoch als niedrig zu bewerten, da sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-H-54 (Anhang): Ergebnisse für „UE: Schwindel“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n	Anzahl der berichteten UE: Schwindel	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Privitera et al. 1996				
Topiramat 600mg	Schwindel	48	33	k.A.
Topiramat 800mg		48	35	k.A.
Topiramat 1.000mg		47	38	k.A.
Plazebo		47	15	- / -
Faught et al. 1996				
Topiramat 200mg	Schwindel	45	36	k.A.
Topiramat 400mg		45	33	k.A.
Topiramat 600mg		46	35	k.A.
Plazebo		45	29	- / -

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996)

Unterschiede in der Häufigkeit der berichteten UE Schwindel zwischen den Gruppen wurden nicht quantifiziert.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996)

Unterschiede in der Häufigkeit der berichteten UE Schwindel zwischen den Gruppen wurden nicht quantifiziert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-H-55 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Topiramamat 200mg	Topiramamat 400mg	Topiramamat 600mg	Topiramamat 800mg	Topiramamat 1.000mg
2	Privitera et al. 1996 CR005452	• •			• •	• •	• •
2	Faught et al. 1996 CR005458	• •	• •	• •	• •		

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 4-H-56 (Anhang): Operationalisierung von „UE: Somnolenz“

Studie	Operationalisierung
Privitera et al. 1996 CR005452	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch
Faught et al. 1996 CR005458	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-57 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UE: Somnolenz“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Privitera et al. 1996 CR005452	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig
Faught et al. 1996 CR005458	hoch	ja	nein	nein	nein	niedrig

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Plazebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 47

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. Bei Privitera et al. 1996 in Tabelle 4 (S. 1682) werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Bei Privitera et al. 1996 im Fließtext (S. 1681, Spalte 2) und im Studienprotokoll CR005452 werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anomalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Studie daher als hoch, das des Endpunkts jedoch als niedrig zu bewerten.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Plazebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten eingingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten: Bei Faught et al. 1996 werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. Im Studienprotokoll CR005458 werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten. Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Verzerrungspotential insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts ist jedoch als niedrig zu bewerten, da sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-H-58 (Anhang): Ergebnisse für „UE: Somnolenz“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n	Anzahl der berichteten UE: Somnolenz	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Privitera et al. 1996				
Topiramat 600mg	Somnolenz	48	13	k.A.
Topiramat 800mg		48	31	k.A.
Topiramat 1.000mg		47	34	k.A.
Plazebo		47	13	- / -
Faught et al. 1996				
Topiramat 200mg	Somnolenz	45	29	k.A.
Topiramat 400mg		45	27	k.A.
Topiramat 600mg		46	30	k.A.
Plazebo		45	9	- / -

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996)

Unterschiede in der Häufigkeit der berichteten Somnolenzen zwischen den Gruppen wurden nicht quantifiziert.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996)

Unterschiede in der Häufigkeit der berichteten Somnolenzen zwischen den Gruppen wurden nicht quantifiziert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Unerwünschte Ereignisse: Ataxie

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-H-59 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Topiramamat 200mg	Topiramamat 400mg	Topiramamat 600mg	Topiramamat 800mg	Topiramamat 1.000mg
2	Privitera et al. 1996 CR005452	• •			• •	• •	• •
2	Faught et al. 1996 CR005458	• •	• •	• •	• •		

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 4-H-60 (Anhang): Operationalisierung von „UE: Ataxie“

Studie	Operationalisierung
Privitera et al. 1996 CR005452	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch
Faught et al. 1996 CR005458	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-61 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UE: Ataxie“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Privitera et al. 1996 CR005452	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig
Faught et al. 1996 CR005458	hoch	ja	nein	nein	nein	niedrig

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Plazebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 47

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. Bei Privitera et al. 1996 in Tabelle 4 (S. 1682) werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Bei Privitera et al. 1996 im Fließtext (S. 1681, Spalte 2) und im Studienprotokoll CR005452 werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anomalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Studie daher als hoch, das des Endpunkts jedoch als niedrig zu bewerten.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Plazebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten gingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten: Bei Faught et al. 1996 werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. Im Studienprotokoll CR005458 werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten. Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Verzerrungspotential insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts ist jedoch als niedrig zu bewerten, da sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-H-62 (Anhang): Ergebnisse für „UE: Ataxie“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n	Anzahl der berichteten UE: Ataxie	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Privitera et al. 1996				
Topiramat 600mg	Ataxie	48	15	k.A.
Topiramat 800mg		48	19	k.A.
Topiramat 1.000mg		47	19	k.A.
Plazebo		47	9	- / -
Faught et al. 1996				
Topiramat 200mg	Ataxie	45	20	k.A.
Topiramat 400mg		45	29	k.A.
Topiramat 600mg		46	26	k.A.
Plazebo		45	9	- / -

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996)

Unterschiede in der Häufigkeit der berichteten Ataxien zwischen den Gruppen wurden nicht quantifiziert.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996)

Unterschiede in der Häufigkeit der berichteten Ataxien zwischen den Gruppen wurden nicht quantifiziert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-H-63 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Topiramamat 200mg	Topiramamat 400mg	Topiramamat 600mg	Topiramamat 800mg	Topiramamat 1.000mg
2	Privitera et al. 1996 CR005452	• •			• •	• •	• •
2	Faught et al. 1996 CR005458	• •	• •	• •	• •		

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 4-H-64 (Anhang): Operationalisierung von „UE: Kopfschmerzen“

Studie	Operationalisierung
Privitera et al. 1996 CR005452	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch
Faught et al. 1996 CR005458	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-65 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UE: Kopfschmerzen“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Privitera et al. 1996 CR005452	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig
Faught et al. 1996 CR005458	hoch	ja	nein	nein	nein	niedrig

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Plazebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 47

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. Bei Privitera et al. 1996 in Tabelle 4 (S. 1682) werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Bei Privitera et al. 1996 im Fließtext (S. 1681, Spalte 2) und im Studienprotokoll CR005452 werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anomalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Studie daher als hoch, das des Endpunkts jedoch als niedrig zu bewerten.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Plazebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten gingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten: Bei Faught et al. 1996 werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. Im Studienprotokoll CR005458 werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten. Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Verzerrungspotential insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts ist jedoch als niedrig zu bewerten, da sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-H-66 (Anhang): Ergebnisse für „UE: Kopfschmerzen“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n	Anzahl der berichteten UE: Kopfschmerzen	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Privitera et al. 1996				
Topiramat 600mg	Kopfschmerzen	48	33	k.A.
Topiramat 800mg		48	27	k.A.
Topiramat 1.000mg		47	19	k.A.
Plazebo		47	32	- / -
Faught et al. 1996				
Topiramat 200mg	Kopfschmerzen	45	29	k.A.
Topiramat 400mg		45	31	k.A.
Topiramat 600mg		46	28	k.A.
Plazebo		45	29	- / -

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996)

Unterschiede in der Häufigkeit der berichteten Kopfschmerzen zwischen den Gruppen wurden nicht quantifiziert.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996)

Unterschiede in der Häufigkeit der berichteten Kopfschmerzen zwischen den Gruppen wurden nicht quantifiziert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Unerwünschte Ereignisse: Diplopie

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-H-67 (Anhang): Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	Topiramamat 200mg	Topiramamat 400mg	Topiramamat 600mg	Topiramamat 800mg	Topiramamat 1.000mg
2	Privitera et al. 1996 CR005452	• •			• •	• •	• •
2	Faught et al. 1996 CR005458	• •	• •	• •	• •		

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 4-H-68 (Anhang): Operationalisierung von „UE: Diplopie“

Studie	Operationalisierung
Privitera et al. 1996 CR005452	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch
Faught et al. 1996 CR005458	Notieren jedes unerwünschten Ereignisses bei jedem Studienarztbesuch

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-69 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UE: Diplopie“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Privitera et al. 1996 CR005452	hoch	ja	unklar	nein	nein	niedrig
Faught et al. 1996 CR005458	hoch	ja	nein	nein	nein	niedrig

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Placebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 47

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. Bei Privitera et al. 1996 in Tabelle 4 (S. 1682) werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Bei Privitera et al. 1996 im Fließtext (S. 1681, Spalte 2) und im Studienprotokoll CR005452 werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anomalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Studie daher als hoch, das des Endpunkts jedoch als niedrig zu bewerten.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Plazebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten gingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten: Bei Faught et al. 1996 werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. Im Studienprotokoll CR005458 werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten. Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Verzerrungspotential insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts ist jedoch als niedrig zu bewerten, da sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-H-70 (Anhang): Ergebnisse für „UE: Diplopie“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Therapie	Definition Zielkriterium	n	Anzahl der berichteten UE: Diplopie	p-Wert Wirkstoff vs. Plazebo
Privitera et al. 1996				
Topiramat 600mg	Diplopie	48	15	k.A.
Topiramat 800mg		48	21	k.A.
Topiramat 1.000mg		47	28	k.A.
Plazebo		47	13	- / -
Faught et al. 1996				
Topiramat 200mg	Diplopie	45	7	k.A.
Topiramat 400mg		45	24	k.A.
Topiramat 600mg		46	7	k.A.
Plazebo		45	4	- / -

Quellen: (Faught et al. 1996; Privitera et al. 1996)

Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996)

Unterschiede in der Häufigkeit der berichteten Diplopien zwischen den Gruppen wurden nicht quantifiziert.

Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996)

Unterschiede in der Häufigkeit der berichteten Diplopien zwischen den Gruppen wurden nicht quantifiziert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-H: 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.4.1.2.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-H: 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Anhang 4-H: 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Der Anhang enthält zu den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine zusätzlichen Angaben für Topiramat.

Anhang 4-H: 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-71 (Anhang): Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Anhang 4-H: 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Anhang 4-H: 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-H-72 (Anhang): Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-H-73 (Anhang): Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

2) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Anhang 4-H: 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.4.1.2.

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-H: 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Anhang 4-H: 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-H: 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-H: 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Anhang 4-H: 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-H-74 (Anhang): Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Anhang 4-H: 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.4.1.2.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-H: 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-H: 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

Anhang 4-H: 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Anhang 4-H: 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Anhang 4-H: 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-H-75 (Anhang): Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

Anhang 4-H: 4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 4-H-76 (Anhang): Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

Anhang 4-H: 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

Anhang 4-H: 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-H: 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-H: 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-H: 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im Perampanel (Fycompa®)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu
patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005³⁰, Molenberghs 2010³¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006³²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006³³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

³⁰ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

³¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

³² Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³³ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Anhang 4-H: 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Tabelle 4-H-77 (Anhang): Liste der eingeschlossenen Studien und zugehöriger Datenquellen

Studie	verfügbare Datenquellen ^a		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Topiramate			
CR005458	ja (R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)	ja (clinicaltrials.gov 2011b; International Clinical Trials Registry Platform 2011b; Privitera et al. 1996)	ja (Faught et al. 1996)
CR005452	ja (R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)	ja (clinicaltrials.gov 2011a; International Clinical Trials Registry Platform 2011a; Privitera et al. 1996)	ja (Privitera et al. 1996)
nicht identifizierbar	nein	nein	ja (Zhang et al. 2011)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.			
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.			

Anhang 4-H: 4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Arzimanoglou, A., Ben-Menachem, E., Cramer, J., Glauser, T., Seeruthun, R., Harrison, M. The evolution of antiepileptic drug development and regulation. *Epileptic Disord.*, 2010; 12, (1) 3-15.
2. Baker, G.A., Jacoby, A., Buck, D., Stalgis, C., Monnet, D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*, 1997; 38, (3) 353-362.
3. Bazil, C.W. Comprehensive care of the epilepsy patient--control, comorbidity, and cost. *Epilepsia*, 2004; 45 Suppl 6, 3-12.
4. Ben-Menachem, E. Strategy for utilization of new antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*, 2008; 21, (2) 167-172.
5. Beran, R.G., Berkovic, S.F., Black, A.B., Danta, G., Hiersemenzel, R., Schapel, G.J., Vajda, F.J. Efficacy and safety of levetiracetam 1000-3000 mg/day in patients with refractory partial-onset seizures: a multicenter, open-label single-arm study. *Epilepsy Res.*, 2005; 63, (1) 1-9.
6. Betts, T., Yarrow, H., Greenhill, L., Barrett, M. Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic-a one year follow up study. *Seizure.*, 2003; 12, (3) 136-140.
7. Boon, P., Engelborghs, S., Hauman, H., Jansen, A., Lagae, L., Legros, B., Ossemann, M., Sadzot, B., Urbain, E., van, R.K. Recommendations for the treatment of epilepsies in general practice in Belgium. *Acta Neurol Belg.*, 2008; 108, (4) 118-130.
8. Brodie, M.J., Elder, A.T., Kwan, P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol*, 2009; 8, (11) 1019-1030.
9. Bucher, H.C., Guyatt, G.H., Griffith, L.E., Walter, S.D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.*, 1997; 50, (6) 683-691.
10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II (Data on file). 2011.
11. Chaytor, N., Ciechanowski, P., Miller, J.W., Fraser, R., Russo, J., Unutzer, J., Gilliam, F. Long-term outcomes from the PEARLS randomized trial for the treatment of depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2011; 20, (3) 545-549.
12. Chung, S., Sperling, M.R., Biton, V., Krauss, G., Hebert, D., Rudd, G.D., Doty, P. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2010; 51, (6) 958-967.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

13. clinicaltrials.gov. A Study of the Efficacy and Safety of Topiramate as add-on Therapy in the Treatment of Epilepsy Patients With Difficult to Treat, Partial-onset Seizures. 2011a.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00236691?term=NCT00236691&rank=1>.
(Letzter Aufruf am 29.06.2012a).
14. clinicaltrials.gov. A Study of the Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Patients With Difficult to Control Epilepsy. 2011b.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00236730?term=NCT00236730&rank=1>.
(Letzter Aufruf am 29.06.2012b).
15. clinicaltrials.gov. Evaluating Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures. 2011c.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00700310?term=Evaluating+Efficacy+and+Safety+of+E2007+%28Perampanel%29+Given+as+Adjunctive&rank=1>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012c).
16. clinicaltrials.gov. Evaluating the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures. 2011d.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699972?term=Evaluating+the+Efficacy+and+Safety+of+E2007+%28Perampanel%29+Given+as&rank=1>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012d).
17. clinicaltrials.gov. To Evaluate The Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures. 2011e.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699582?term=To+Evaluate+The+Efficacy+and+Safety+of+E2007+%28Perampanel%29+Given+as&rank=1>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012e).
18. clinicaltrials.gov. A Efficacy and Safety Study of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures. 2012a.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01393743>. (Letzter Aufruf am 18.07.2012a).
19. clinicaltrials.gov. A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents. 2012b.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01161524>. (Letzter Aufruf am 10.07.2012b).
20. clinicaltrials.gov. A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial-onset Seizures. 2012c.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01618695>. (Letzter Aufruf am 10.07.2012c).
21. Cramer, J.A., Arrigo, C., Van, H.G., Bromfield, E.B. Comparison between the QOLIE-31 and derived QOLIE-10 in a clinical trial of levetiracetam. *Epilepsy Res.*, 2000; 41, (1) 29-38.
22. Cramer, J.A. und Van, H.G. Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam. *Epilepsy Behav.*, 2003; 4, (2) 118-123.
23. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2008.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/1108kap_001.pdf. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).

24. Eisai. Source Tables Modul 4 (Data on file). 2012.
25. Eisai Europe Limited. Fachinformation Fycompa® (Stand: Juli 2012) (Data on file). 2012.
26. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-304). Clinical Study Report (Data on file). 2011a.
27. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-305). Clinical Study Report (Data on file). 2011b.
28. Eisai Inc. & Eisai Limited. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (E2007-G000-306). Clinical Study Report (Data on file). 2011c.
29. Eisai Ltd. Perampanel Tablets. Reports of Analyses of Data from More than One Study. Integrated Summary of Efficacy. (Data on file). 2011a.
30. Eisai Ltd. Perampanel Tablets. Reports of Analyses of Data from More than One Study. Integrated Summary of Efficacy. Appendix 1: Tables (Data on file). 2011b.
31. Eisai Ltd. Perampanel Tablets. Reports of Analyses of Data from More than One Study. Integrated Summary of Safety. Appendix 1: Tables (Data on file). 2011c.
32. Eisai Ltd. Summary of ongoing, finished or discontinued studies with perampanel (Data on file). 2012.
33. Elsharkawy, A.E., Thorbecke, R., Ebner, A., May, T.W. Determinants of quality of life in patients with refractory focal epilepsy who were not eligible for surgery or who rejected surgery. *Epilepsy Behav.*, 2012; 24, (2) 249-255.
34. European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on multiplicity issues in clinical trials. 2002.
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003640.pdf. (Letzter Aufruf am 18.07.2012).
35. European Medicines Agency. SCIENTIFIC ADVICE Perampanel (E2007) (Data on file). 2007.
36. European Medicines Agency. Clarification letter Scientific Advice-Perampanel (E2007) in Epilepsy (Data on file). 2008.
37. European Medicines Agency. Clarification letter Scientific Advice. Perampanel (E2007) in Epilepsy (Data on file). 2009.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

38. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2010.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
39. Faught, E., Duh, M.S., Weiner, J.R., Guerin, A., Cunnington, M.C. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology*, 2008; 71, (20) 1572-1578.
40. Faught, E., Wilder, B.J., Ramsay, R.E., Reife, R.A., Kramer, L.D., Pledger, G.W., Karim, R.M. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology*, 1996; 46, (6) 1684-1690.
41. Faught, R.E., Weiner, J.R., Guerin, A., Cunnington, M.C., Duh, M.S. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. *Epilepsia*, 2009; 50, (3) 501-509.
42. Ficker, D.M. Sudden unexplained death and injury in epilepsy. *Epilepsia*, 2000; 41 Suppl 2, S7-12.
43. Food and Drug Administration. guidelines for the clinical evaluation of Antiepileptic Drugs (Adults and Children). 1981.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071582.pdf>. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
44. Food and Drug Administration. FDA Response ITT March 2011 (Data on file). 2011.
45. French, J. und Arrigo, C. Rapid onset of action of levetiracetam in refractory epilepsy patients. *Epilepsia*, 2005; 46, (2) 324-326.
46. French, J.A. und Faught, E. Rational polytherapy. *Epilepsia*, 2009; 50 Suppl 8, 63-68.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-037, Perampanel als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber (Data on file). 2012a.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung. 2012b. http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf. (Letzter Aufruf am 24.05.2012b).
49. Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Chadwick, D., Guerreiro, C., Kalviainen, R., Mattson, R., Perucca, E., Tomson, T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2006; 47, (7) 1094-1120.
50. GlaxoSmithKline. A Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-Design, Dose-Response Evaluation of the Safety and Efficacy of Lamotrigine as Add-On Therapy

- Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen in Epileptic Outpatients with Partial Seizures (P42-05). 2005. http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_comp_list.jsp?phase=Phase+3&studyType=All&population=All&marketing=All&compound=lamotrigine. (Letzter Aufruf am 29.06.2012).
51. GlaxoSmithKline. Fachinformation Lamictal®. 2011. www.fachinfo.de. (Letzter Aufruf am 24.11.2011).
 52. Harden, C.L., Maroof, D.A., Nikolov, B., Fowler, K., Sperling, M., Liporace, J., Pennell, P., Labar, D., Herzog, A. The effect of seizure severity on quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2007; 11, (2) 208-211.
 53. Hesdorffer, D.C., Tomson, T., Benn, E., Sander, J.W., Nilsson, L., Langan, Y., Walczak, T.S., Beghi, E., Brodie, M.J., Hauser, W.A. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia*, 2012; 53, (2) 249-252.
 54. Heumann Pharma. Fachinformation Lamotrigin Heumann. 2011. www.fachinfo.de. (Letzter Aufruf am 25.11.2011).
 55. Hussein, Z., Ferry, J., Krauss, G. L., Squillacote, D., & Laurenza, A. Demographic factors and concomitant antiepileptic drugs have no effect on the pharmacodynamics of perampanel. Poster presented at the 64th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), New Orleans, Louisiana, USA, 21.-28. April 2012 (Data on file). 2012.
 56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selektive Serotonin-und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen. 2010. https://www.iqwig.de/download/A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen_V1-1.pdf. (Letzter Aufruf am 23.05.2012).
 57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. 2011.
 58. International Clinical Trials Registry Platform. A Study of the Efficacy and Safety of Topiramate as add-on Therapy in the Treatment of Epilepsy Patients With Difficult to Treat, Partial-onset Seizures. 2011a. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00236691>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012a).
 59. International Clinical Trials Registry Platform. A Study of the Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Patients With Difficult to Control Epilepsy. 2011b. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00236730>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012b).
 60. International Clinical Trials Registry Platform. Evaluating Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures. 2011c. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00700310>.
 61. International Clinical Trials Registry Platform. Evaluating the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory

- Partial Seizures. 2011d.
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00699972>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012d).
62. International Clinical Trials Registry Platform. To Evaluate The Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures. 2011e.
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00699582>. (Letzter Aufruf am 29.06.2012e).
63. International Clinical Trials Registry Platform. A Efficacy and Safety Study of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures. 2012a.
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01393743>. (Letzter Aufruf am 18.07.2012a).
64. International Clinical Trials Registry Platform. A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents. 2012b.
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01161524>. (Letzter Aufruf am 10.07.2012b).
65. International Clinical Trials Registry Platform. A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial-onset Seizures. 2012c. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01618695>. (Letzter Aufruf am 10.07.2012c).
66. International League Against Epilepsy Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 1981; 22, 489-501.
67. Kline Leidy, N., Rentz, A.M., Grace, E.M. Evaluation Health-Related Quality of Life Outcomes in Clinical Trials of Antiepileptic Drug Therapy. *Epilepsia*, 1998; 39, (9) 965-977.
68. Krauss, G.L., Serratosa, J.M., Villanueva, V., Endziniene, M., Hong, Z., French, J., Yang, H., Squillacote, D., Edwards, H.B., Zhu, J., Laurenza, A. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*, 2012; 78, (18) 1408-1415.
69. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Allen, H.W., Mathern, G., Moshe, S.L., Perucca, E., Wiebe, S., French, J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010; 51, (6) 1069-1077.
70. Lyseng-Williamson, K.A. Levetiracetam. A Review of its Use in Epilepsy. *Drugs*, 2011; 71, (4) 489-514.
71. Matsuo, F., Bergen, D., Faught, E., Messenheimer, J.A., Dren, A.T., Rudd, G.D., Lineberry, C.G. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology*, 1993; 43, (11) 2284-2291.

72. Mohanraj, R. und Brodie, M.J. Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. *Seizure.*, 2003; 12, (7) 413-443.
73. Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K.F., Montori, V., Gotzsche, P.C., Devereaux, P.J., Elbourne, D., Egger, M., Altman, D.G. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol.*, 2010; 63, (8) e1-37.
74. National Clinical Guideline Centre. The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Final. Methods, evidence and recommendations. 2012.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12108/56847/56847.pdf>. (Letzter Aufruf am 09.05.2012).
75. Nei, M. und Bagla, R. Seizure-related injury and death. *Curr.Neurol Neurosci.Rep.*, 2007; 7, (4) 335-341.
76. Perucca, E., Beghi, E., Dulac, O., Shorvon, S., Tomson, T. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res.*, 2000; 41, (2) 107-139.
77. Privitera, M., Fincham, R., Penry, J., Reife, R., Kramer, L., Pledger, G., Karim, R. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology*, 1996; 46, (6) 1678-1683.
78. R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag. Double-Blind Parallel Comparison of Three Doses of Topiramate (RWJ-17021-000) (Low to Mid Range) and Placebo in Refractory Partial Epilepsy (Protocol CR005458). 2012a.
http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR005458_CSR.pdf. (Letzter Aufruf am 29.06.2012a).
79. R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag. Double-Blind Parallel Comparison of Three Doses of Topiramate (RWJ-17021-000) (Mid to High Range) and Placebo in Refractory Partial Epilepsy (Protocol CR005452). 2012b.
http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR005452_CSR.pdf. (Letzter Aufruf am 29.06.2012b).
80. Ross Entwistle ClinPhone. Project Requirements Specification Biostatistical Addendum (Data on file). 2007.
81. Ryvlin, P., Cucherat, M., Rheims, S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol*, 2011; 10, (11) 961-968.
82. Schöttker, B., Luhmann, D., Boukhemair, D., Raspe, H. Indirect comparisons of therapeutic interventions. *GMS.Health Technol.Assess.*, 2009; 5, Doc09.
83. Schulz, K.F., Altman, D.G., Moher, D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 2010; 340, c332.
84. Smith, D., Baker, G., Davies, G., Dewey, M., Chadwick, D.W. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*, 1993; 34, (2) 312-322.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

85. Sperling, M.R. The consequences of uncontrolled epilepsy. *CNS.Spectr.*, 2004; 9, (2) 98-101-106-109.
86. St.Louis, E.K. Truly "rational" polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug load, and adverse effects. *Curr.Neuropharmacol.*, 2009; 7, (2) 96-105.
87. Taylor, R.S., Sander, J.W., Taylor, R.J., Baker, G.A. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*, 2011; 52, (12) 2168-2180.
88. Theodore, W.H., Spencer, S.S., Wiebe, S., Langfitt, J.T., Ali, A., Shafer, P.O., Berg, A.T., Vickrey, B.G. Epilepsy in North America: A Report Prepared under the Auspices of the Global Campaign against Epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League against Epilepsy, and the World Health Organization. *Epilepsia*, 2006; 47, (10) 1700-1722.
89. Uthman, B.M., Bazil, C.W., Beydoun, A., Schulze-Bonhage, A., Benabou, R., Whalen, E., Emir, B., Griesing, T., Leon, T. Long-term add-on pregabalin treatment in patients with partial-onset epilepsy: pooled analysis of open-label clinical trials. *Epilepsia*, 2010; 51, (6) 968-978.
90. Vind, K. von Neumann Morgenstern preferences. *Journal of Mathematical Economics*, 2000; 33, 109-122.
91. Wiebe, S. Burden of intractable epilepsy. *Adv.Neurol*, 2006; 97, 1-4.
92. Wilby, J., Kainth, A., Hawkins, N., Epstein, D., McIntosh, H., McDaid, C., Mason, A., Golder, S., O'Meara, S., Sculpher, M., Drummond, M., Forbes, C. 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).
93. Wong, S.S., Wilczynski, N.L., Haynes, R.B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med.Libr.Assoc.*, 2006; 94, (4) 451-455.
94. Zhang, L., Huang, J., Zhuang, J.H., Huang, L.Q., Zhao, Z.X. Topiramate as an adjunctive treatment for refractory partial epilepsy in the elderly. *J Int Med Res.*, 2011; 39, (2) 408-415.

Aufgrund der vorgegebenen Ordnerstruktur für Modul 5 werden die in Anhang 4-H: aufgeführten Referenzen in der Referenzliste für Abschnitt 4.7 mit aufgeführt. Die Volltexte von Anhang 4-H: werden in Modul 5 entsprechend im Ordner der Volltexte zu Modul 4 abgelegt. Der Vollständigkeit halber ist die Referenzliste aus 4.7 hier nochmals abgebildet.

Anhang 4-H: 4.8 Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche (entspricht Anhang 4-A)

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Topiramamat

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.06.2012
Zeitsegment	1988 to 2012 Week 24
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Treffer
1	partial epilepsy/	11419
2	(partial epileps\$3 or focal epileps\$3).ti.	1991
3	1 or 2	11660
4	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	829298
5	(97240-79-4 or epitomax or mcn 4853 or topamax or topiragen or topiramate).mp.	12765
6	3 and 4 and 5	335

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	20.06.2012
Zeitsegment	1946 to present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Treffer
---	--------------	---------

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

1	partial epilepsy/	6937
2	(partial epileps\$3 or focal epileps\$3).ti.	1614
3	1 or 2	7318
4	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	531123
5	(97240-79-4 or epitomax or mcn 4853 or topamax or topiragen or topiramate).mp.	2954
6	3 and 4 and 5	56

Datenbankname Cochrane
(Cochrane Central Register of Controlled Trials <June 2012>, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to May 2012>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <2nd Quarter 2012>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <2nd Quarter 2012>)

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 20.06.2012

Zeitsegment

Suchfilter kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Treffer
1	epilepsy/	879
2	partial epileps\$3 or focal epileps\$3.ti.	192
3	(97240-79-4 or epitomax or mcn 4853 or topamax or topiragen or topiramate).mp.	549
4	1 or 2	1066
5	3 and 4	72

Anhang 4-H: 4.9 Suchstrategien – Suche in Studienregistern (entspricht Anhang 4-B)

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Topiramat

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.06.2012
Suchstrategie	(Topiramate) [Search terms] AND (epilepsy) [CONDITION]
Treffer	38

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	26.06.2012
Suchstrategie	(Topiramate or topamax) [TITLE] AND (epilepsy) [CONDITION]
Treffer	38

Anhang 4-H: 4.10 Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (entspricht Anhang 4-C)

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Topiramat

Publikation	Nicht erfüllter Einschlussgrund bzw. Ausschlussgrund
Ben-Menachem, E., Henriksen, O., Dam, M., Mikkelsen, M., Schmidt, D., Reid, S., Reife, R., Kramer, L., Pledger, G., Karim, R. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. <i>Epilepsia</i> , 1996; 37, (6) 539-543.	E6
Faught, E. Efficacy of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial seizures: United States trial experience. <i>Epilepsia</i> , 1997; 38, Suppl-7.	A2
Lee, B.I. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of topiramate add-on therapy in medically intractable partial epilepsies. <i>Journal of the Korean Neurological Association</i> , 1998; 16, (6) 809-819.	E6

Anhang 4-H: 4.11 Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT (entspricht Anhang 4-F)

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-26 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Abschnitt 4.3.1.1.4 entspricht hier Anhang 4-H: 4.3.2.1.1.4.

Tabelle 4-26 entspricht hier Tabelle 4-H-78 und Tabelle 4-H-79.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-26 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Abschnitt 4.3.2.1 entspricht hier Anhang 4-H: 4.3.2.1.

Tabelle 4-26 entspricht hier Tabelle 4-H-78 und Tabelle 4-H-79.

Quelle:

Topiramamat

Studie	Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Privitera et al. 1996	Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages	P
CR005452	Double-blind parallel comparison of three doses of topiramate (RWJ-17021-000) (mid to high range) and placebo in refractory partial epilepsy	Q
Faught et al. 1996	Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages	R
CR005458	Double-blind parallel comparison of three doses of topiramate (RWJ-17021-000) (low to mid range) and placebo in refractory partial epilepsy	S

Tabelle 4-H-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Privitera et al. 1996

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 3 verschiedenen Dosierungen von Topiramat (Topiramat) (600mg, 800mg und 1.000mg pro Tag) als zusätzliche Therapie bei Patienten mit refraktären fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen. Sekundäre Studienziele waren die Evaluation des Zusammenhangs zwischen „steady-state“ Plasmakonzentrationen und Sicherheit bzw. Wirksamkeit, sowie die Untersuchung von Antiepileptikums(AED)-Interaktionen bei diesen Patienten.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, plazebo-kontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in ansteigender Dosierung mit zwei Phasen: Baseline-Phase, Doppelblind-Phase. Die Doppelblind-Phase ist in eine Titrations-Phase und eine Erhaltungs-Phase unterteilt. Zuteilungsverhältnisse: 1:1:1:1, für Behandlung mit Topiramat 600mg, 800mg und 1.000mg täglich und Plazebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegende Einverständniserklärung • Guter allgemeiner Gesundheitszustand • Weibliche oder männliche Personen, die während des Studienzeitraumes 18 - 65 Jahre alt waren^b. • Frauen, die nicht schwanger werden konnten (postmenopausal oder andere Gründe) • Diagnose einer fokalen Epilepsie • Epileptiforme Muster bei Elektroenzephalographie (EEG) erkennbar, das in den letzten fünf Jahren durchgeführt wurde • In den letzten zwei Jahren durchgeführte Computertomographie (CT)oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) zum Ausschluss einer progressiven neurologischen Erkrankung • Um in die Doppelblind-Phase aufgenommen zu werden, mussten während der Baseline-Phase mindestens 12 Anfälle aufgetreten sein trotz Erhaltung einer therapeutischen AED Plasmakonzentration

		<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer behandelbaren Ursache der Anfälle • Vorliegen einer progressiven neurologischen Erkrankung • Auftreten eines Status Epilepticus in der Vergangenheit • Vorliegen einer schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankung • Vorliegen von Nephrolithiasis • Vorliegen eines Suchtmittelmißbrauchs • Vorliegen einer akuten oder chronischen Erkrankung, die als Confounder den Zusammenhang signifikant beeinflusst • Einnahme eines sich in der Entwicklung befindlichen Medikaments innerhalb von 60 Tagen vor Beginn der Studie • Feststellen von signifikant von der Norm abweichenden Laborbefunde bei der ersten Studien-Untersuchung • Personen, die kein Studientagebuch führen können • Schlechte Compliance in der Vergangenheit bei einer AED-Therapie • Um in die Doppelblind-Phase aufgenommen zu werden, durfte maximal drei Wochen am Stück während der Baseline-Phase anfallfrei gewesen sein. Maximal war eine derartige drei-wöchige Periode während der Baseline-Phase zulässig.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	17 Untersuchungszentren. Keine weiteren Angaben.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie bestand aus zwei Phasen:</p> <p>- Baseline-Phase: Dauer: 12 Wochen Patienten dokumentieren die tägliche Anfallshäufigkeit in einem Tagebuch. Erster Studienarztbesuch.</p> <p>- Doppelblind-Phase: Dauer: 18 Wochen Randomisierte Zuteilung der Patienten in eine von vier Behandlungsgruppen nach einem 1:1:1:1 Schema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazebo • Topiramate 600mg/Tag • Topiramate 800mg/Tag • Topiramate 1.000mg/Tag <p>Die Doppelblind-Phase teilte sich in zwei Phasen, eine sechs-wöchige Titrations-Phase und eine 12-wöchige Erhaltungs-Phase.</p> <p>In der Titrations-Phase erhielten die Patienten die Studienmedikation in einer wöchentlich ansteigenden Dosierung. Dabei erhielten alle Patienten zwei Tabletten täglich von identischem Aussehen.</p> <p>Dosierung zum Start der Titrations-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazebo: zwei Plazebo-Tabletten pro Tag

		<ul style="list-style-type: none"> • Topiramat 600mg/Tag: zwei Tabletten pro Tag • Topiramat 800mg/Tag: zwei Tabletten pro Tag • Topiramat 1.000mg/Tag: zwei Tabletten pro Tag <p>Während der Titrations-Phase wurde die Dosis von Topiramat in den drei Topiramat-Gruppen in 100mg Schritten pro Woche gesteigert (ausgehend von 100mg pro Tag), bis zu einer Anzahl von fünf Tabletten pro Tag.</p> <p>In der Erhaltungs-Phase wurde durchgehend die beabsichtigte Dosis verabreicht, die am Ende der Titrations-Phase erreicht wurde. Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch reduziert werden.</p> <p>Einnahme der Studienmedikation: Topiramat wurde in Form von Tabletten verabreicht, die Plazebo-Tabletten wiesen ein identisches Aussehen auf. Alle Dosierungen wurden zweimal täglich oral eingenommen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien: Mediane prozentuale Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase.</p> <p>Erhebungsart und -zeitpunkte: Zahl der aufgetretenen Anfälle pro Tag wurde durch ein während beider Phasen täglich geführtes Patiententagebuch erhoben. Die allgemeine Einschätzung des Patienten erfolgte am Ende der Doppelblind-Phase durch einen Untersucher.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50%-Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$) • Mediane prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle • 50%-Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter fokaler Anfälle um $\geq 50\%$) • Allgemeine Einschätzung der Verbesserung des Patienten nach der Doppelblind-Phase • Allgemeine Einschätzung der Wirksamkeit der Medikation nach der Doppelblind-Phase aus Patientenperspektive <p>Erhebungsart und -zeitpunkte: Zahl der aufgetretenen Anfälle pro Tag wurde durch ein während beider Phasen täglich geführtes Patiententagebuch erhoben. Die allgemeine Einschätzung des Patienten erfolgte am Ende der Doppelblind-Phase durch einen Untersucher, der den Grad der Verbesserung auf einer Skala von 1 (schlecht) bis 5 (deutlich) eintrug. Die Einschätzung der Wirksamkeit aus Patientenperspektive wurde ebenfalls mithilfe einer Skala</p>

		<p>erhoben, auf der die Patienten ihre Einschätzung von 1 (gering) bis 4 (sehr gut) markierten.</p> <p>Sicherheitsvariablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeinärztliche und neurologische Untersuchungen • Messen von Vitalparametern • Klinische Laboruntersuchungen • Augenärztliche und audiologische Untersuchungen • Bestimmung der Plasmakonzentration von Topiramaten und anderen AEDs • Gesamtmortalität • Dokumentation des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UEs), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs), Therapieabbruch aufgrund UEs <p>Erhebungsart und -zeitpunkte: Allgemeinärztliche und neurologische Untersuchungen, Messen von Vitalparametern und klinische Laboruntersuchungen fanden während der Baseline-Phase und während und am Ende der Doppelblind-Phase statt. Augenärztliche und audiologische Untersuchungen fanden während der Baseline-Phase und am Ende der Doppelblind-Phase statt. Bei jedem Studienbesuch wurden Plasmakonzentrationen und UEs erfasst.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen nach Studienbeginn vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Im Rahmen der Studie waren keine Interimsanalysen vorgesehen.</p> <p>Keine Angaben zu Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung	Keine Angaben

	Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Probanden (a) und diejenigen, die die Intervention durchführten (b), waren verblindet. Identisches Aussehen der Placebo- und Topiramat-Tabletten und Verpackungen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entfällt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle Tests wurden beidseitig durchgeführt. Auswertungen bezogen sich auf Intention-to-treat (ITT)-Population, die alle Patienten umfasste, die einer der vier Gruppen in der Doppelblind-Phase zugeordnet wurden.</p> <p>Primäre Zielkriterien: Die mediane prozentuale Reduktion der monatlichen Anfallsfrequenz während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase wurde durch paarweise Vergleiche der drei Topiramat-Gruppen mit der Placebo-Gruppe quantifiziert. Dazu wurden drei separate zwei-faktorielle Varianzanalysen (ANOVAs) basierend auf Rängen durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in 50%-Responder-Raten (Definition siehe 6a) in den vier Gruppen wurden mithilfe des Cochran-Mantel-Haenszel Tests quantifiziert. • Unterschiede in der prozentualen Reduktion der Anfallshäufigkeit an generalisierten Anfällen während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase wurden durch ANOVAs quantifiziert. Da nur wenige Patienten generalisierte Anfälle aufwiesen, wurden alle drei Topiramat-Gruppen zusammengelegt und gegen die Placebo-Gruppe getestet. • Unterschiede in 50%-Responder-Rate sekundär generalisierter fokaler Anfälle wurden berechnet, jedoch nicht statistisch quantifiziert. • Unterschiede in der allgemeinen Einschätzung der Patienten nach der Doppelblind-Phase in den vier Gruppen wurden mithilfe des Wilcoxon-Rangsummen Tests erfasst. • Keine Angaben zur Analyse der Einschätzung der Wirksamkeit aus Patientenperspektive. <p>Sicherheitsvariablen:</p>

		Unterschiede in den durchschnittlichen Änderungen in Plasmakonzentrationen von Topiramat und anderen AEDs in den 4 Gruppen wurden mittels einfaktorieller ANOVA berechnet. Es finden sich keine Angaben zu Auswertungen der anderen Sicherheitsvariablen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Alle Analysen wurden sowohl für jedes Studienzentrum als auch gepoolt durchgeführt.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es wurden 190 Patienten randomisiert den vier Gruppen zugeordnet. Es finden sich keine Angaben, dass nicht alle 190 Patienten die geplante Behandlung erhalten haben. Gemäß des ITT-Ansatzes wurden alle 190 Patienten bei der Analyse der primären Zielkriterien berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten: In Quelle P in Tabelle 4 werden folgende Angaben gemacht: Plazebo-Gruppe: zwei Patient (4,3%) wegen UEs ausgeschlossen 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe: 21 Patienten (4,,8%) wegen UEs ausgeschlossen 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe: zehn Patienten (20,8%) wegen UEs ausgeschlossen 1.000mg/Tag-Topiramat-Gruppe: 17 Patienten (36,2%) wegen UEs ausgeschlossen In Quelle P im Fließtext und in Quelle Q finden sich jedoch folgende Angaben: Plazebo-Gruppe: ein Patient (2,1%) wegen UEs ausgeschlossen 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe: zehn Patienten (20,8%) wegen UEs ausgeschlossen 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe: fünf Patienten (10,4%) wegen UEs ausgeschlossen 1.000mg/Tag-Topiramat-Gruppe: acht Patienten (17,0%)

		wegen UEs ausgeschlossen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 22. März 1988 und dem 13. Januar 1991 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es finden sich keine Angaben, dass die Studie nicht wie geplant beendet wurde.
^a nach CONSORT 2010. ^b Zudem wurden ein 67-jähriger und ein 68-jähriger Patient in die Studienpopulation aufgenommen.		

Quelle: (Privitera et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012b)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

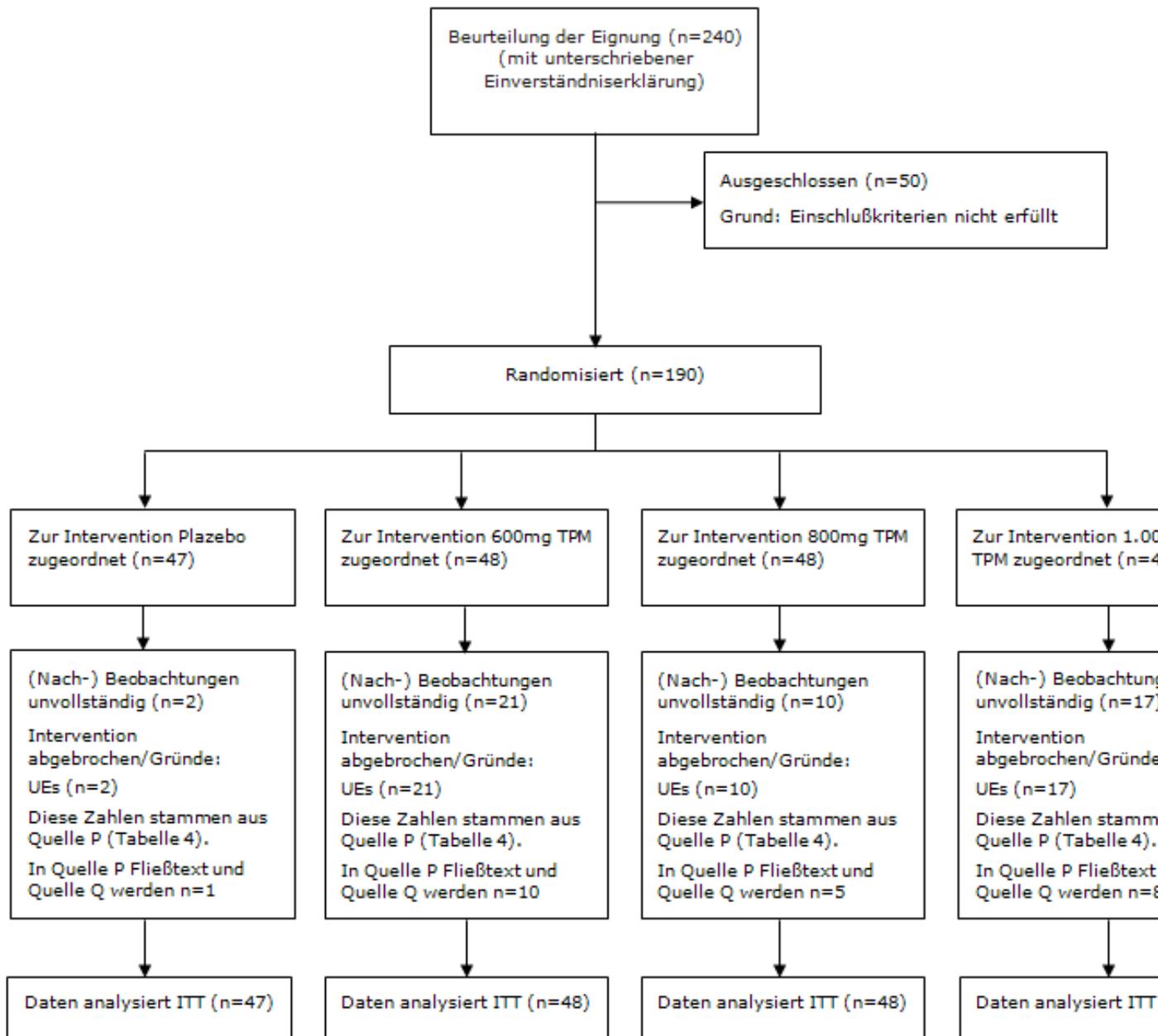


Tabelle 4-H-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Faught et al. 1996

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 3 verschiedenen Dosierungen von Topiramaten (200, 400 und 600mg pro Tag) als zusätzliche Therapie bei Patienten mit refraktären fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen. Sekundäre Studienziele waren die Evaluation des Zusammenhangs zwischen „steady-state“ Plasmakonzentrationen und Sicherheit bzw. Wirksamkeit, sowie die Untersuchung von AED-Interaktionen bei diesen Patienten.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, plazebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in ansteigender Dosierung mit zwei Phasen: Baseline-Phase, Doppelblind-Phase. Die Doppelblind-Phase ist in eine Titrations-Phase und eine Erhaltungs-Phase unterteilt. Zuteilungsverhältnisse: 1:1:1:1, für Behandlung mit Topiramaten 200mg, 400mg und 600mg täglich und Plazebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegende Einverständniserklärung • Guter allgemeiner Gesundheitszustand • Eindeutiges Vorliegen von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung • Weibliche oder männliche Personen, die während des Studienzeitraumes 18 - 65 Jahre^b alt waren • Frauen, die nicht schwanger werden konnten (postmenopausal oder andere Gründe) • Diagnose einer fokalen Epilepsie • Epileptiforme Muster bei EEG erkennbar, das in den letzten fünf Jahren durchgeführt wurde • In den letzten zwei Jahren durchgeführtes CT oder MRT, zum Ausschluss einer progressiven neurologischen Erkrankung • Um in die Doppelblind-Phase aufgenommen zu werden, mussten während der Baseline-Phase mindestens 12 fokale Anfälle aufgetreten sein Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer progressiven neurologischen Erkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten eines Status Epilepticus in der Vergangenheit • Vorliegen einer schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankung in der Vergangenheit • Vorliegen von Nierensteinen • Vorliegen eines Suchtmittelmissbrauchs • Vorliegen einer signifikante störenden akuten oder chronischen Erkrankung • Einnahme eines sich in der Entwicklung befindlichen Medikaments • Feststellen von signifikant von der Norm abweichende Laborbefunde bei der ersten Studien-Untersuchung • Personen, die kein Studientagebuch führen können • Schlechte Compliance in der Vergangenheit bei einer AED-Therapie • Um in die Doppelblind-Phase aufgenommen zu werden, durfte maximal drei Wochen am Stück während der Baseline-Phase anfallfrei gewesen sein. Maximal war eine derartige drei-wöchige Periode während der Baseline-Phase zulässig.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	17 Untersuchungszentren. Keine weiteren Angaben.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie bestand aus zwei Phasen:</p> <p>- Baseline-Phase: Dauer: 12 Wochen Patienten dokumentieren die Anfallshäufigkeit in einem täglichen Tagebuch. Erster Studienarztbesuch.</p> <p>- Doppelblind-Phase: Dauer: 16 Wochen Randomisierte Zuteilung der Patienten in eine von vier Behandlungsgruppen nach einem 1:1:1:1 Schema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazebo • Topiramat 200mg/Tag • Topiramat 400mg/Tag • Topiramat 600mg/Tag <p>Die Doppelblind-Phase teilte sich in zwei Phasen, eine vierwöchige Titrations-Phase und eine 12-wöchige Erhaltungs-Phase.</p> <p>In der Titrations-Phase erhielten die Patienten die Studienmedikation in einer wöchentlich ansteigenden Dosierung. Dabei erhielten alle Patienten maximal sechs Tabletten täglich von identischem Aussehen. Patienten der Topiramat 200mg/Tag- und 400mg/Tag-Gruppen erhielten eine Kombination aus Plazebo- und Wirkstoff-Tabletten.</p> <p>Dosierung zum Start der Titrations-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazebo: eine Plazebo-Tablette pro Tag • Topiramat 200mg/Tag: eine 100mg -Tablette pro Tag

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Topiramate 400mg/Tag: eine 100mg-Tablette pro Tag • Topiramate 600mg/Tag: eine 100mg-Tablette pro Tag <p>In der zweiten Woche der Titrations-Phase wurde die Dosis von Topiramate in den drei Topiramate-Gruppen in Form einer zusätzlichen Tablette (100mg oder Placebo) pro Tag gesteigert. Ab der dritten Woche der Titrations-Phase wurde die Dosis wochenweise um zwei Tabletten (100mg oder Placebo) pro Tag gesteigert, bis die Zieldosis erreicht war.</p> <p>In der Erhaltungs-Phase wurde durchgehend die beabsichtigte Dosis verabreicht, die am Ende der Titrations-Phase erreicht wurde. Bei Unverträglichkeit der maximalen Dosis konnte diese auch reduziert werden.</p> <p>Einnahme der Studienmedikation: Topiramate wurde in Form von Tabletten verabreicht, die Placebo-Tabletten wiesen ein identisches Aussehen auf. Alle Dosierungen wurden zweimal täglich, oral eingenommen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien: Mediane prozentuale Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase.</p> <p>Erhebungsart und -zeitpunkte: Zahl der aufgetretenen Anfälle pro Tag wurde durch ein während allen zwei Phasen täglich geführtes Patiententagebuch erhoben. Die allgemeine Einschätzung des Patienten erfolgte am Ende der Doppelblind-Phase durch einen Untersucher.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50%-Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$) • Mediane prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase. • 50%-Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter fokaler Anfälle um $\geq 50\%$) • Allgemeine Einschätzung der Verbesserung des Patienten nach der Doppelblind-Phase • Allgemeine Einschätzung der Wirksamkeit der Medikation nach der Doppelblind-Phase aus Patientensperspektive <p>Erhebungsart und -zeitpunkte: Zahl der aufgetretenen Anfälle pro Tag wurde durch ein während allen zwei Phasen täglich geführtes Patiententagebuch erhoben. Die allgemeine Einschätzung des Patienten erfolgte am Ende der Doppelblind-Phase durch einen Untersucher, der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den Grad der Verbesserung auf einer Skala von 1 (schlecht) bis 5 (deutlich) eintrug. Die Einschätzung der Wirksamkeit aus Patientenperspektive wurde ebenfalls mithilfe einer Skala erhoben, auf der die Patienten ihre Einschätzung von 1 (gering) bis 4 (sehr gut) markierten.</p> <p>Sicherheitsvariablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeinärztliche und neurologische Untersuchungen • Messen von Vitalparametern • Elektrokardiographie (EKG) -Untersuchung • Röntgenbefund des Thorax • Klinische Laboruntersuchungen • Augenärztliche und audiologische Untersuchungen • Bestimmung der Plasmakonzentration von Topiramaten und anderen AEDs • Gesamtmortalität • Dokumentation des Auftretens von UEs, SUEs, Therapieabbruch aufgrund UEs <p>Erhebungsart und -zeitpunkte: Allgemeinärztliche und neurologische Untersuchungen, Messen von Vitalparametern und klinische Laboruntersuchungen fanden während der Baseline-Phase und während und am Ende der Doppelblind-Phase statt. Augenärztliche und audiologische Untersuchungen fanden während der Baseline-Phase und am Ende der Doppelblind-Phase statt. Bei jedem Studienbesuch wurden Plasmakonzentrationen und UEs erfasst.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen nach Studienbeginn vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Im Rahmen der Studie waren keine Interimsanalysen vorgesehen.</p> <p>Keine Angaben zu Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Keine Angaben

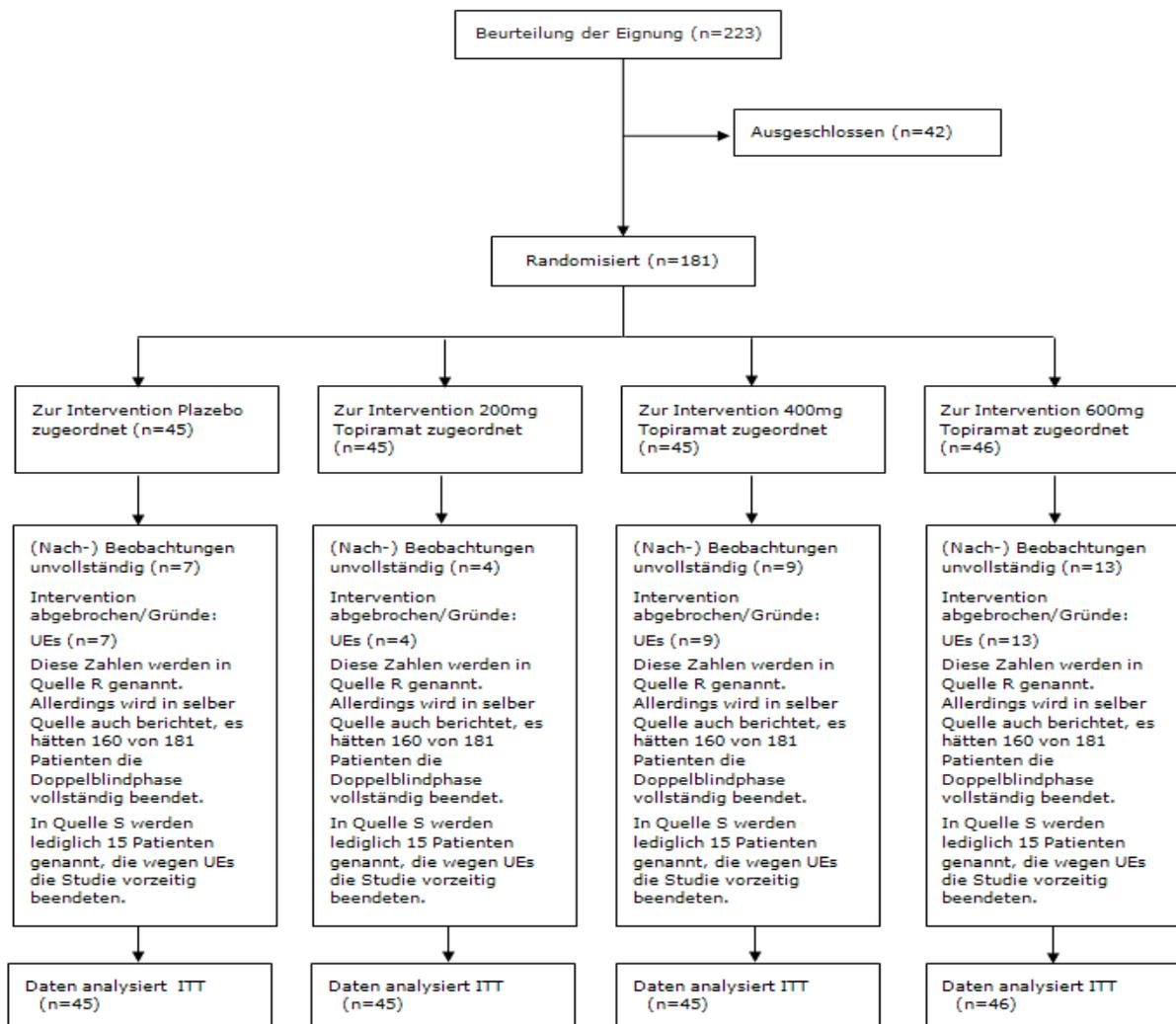
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Probanden (a) und diejenigen, die die Intervention durchführten (b) waren verblindet. Identisches Aussehen der Plazebo- und Topiramat-Tabletten und Verpackungen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entfällt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Tests wurden beidseitig durchgeführt. Auswertungen bezogen sich auf ITT-Population, die alle Patienten umfasste, die einer der vier Gruppen in der Doppelblind-Phase zugeordnet wurden. Primäre Zielkriterien: Mediane prozentuale Reduktion der mittleren monatlichen Anfalls-Rate während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase wurde durch paarweise Vergleiche der 3 Topiramat-Gruppen mit der Placebo-Gruppe quantifiziert. Dazu wurden 3 separate zwei-faktorielle ANOVAs basierend auf Rängen durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Dose-Response-Analyse mithilfe des Jonckheere-Terpstra Tests durchgeführt. Sekundäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in der Response (Definition siehe 6a) in den vier Gruppen wurden mithilfe des Cochran-Mantel-Haenszel Tests erfasst. Zusätzlich wurde eine Dose-Response-Analyse mithilfe des Cochran-Armitage Test durchgeführt. • Unterschiede in der prozentualen Reduktion der Frequenz an generalisierten Anfällen während der Doppelblind-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase wurden durch ANOVAs quantifiziert. Es wurden alle drei Topiramat-Gruppen zusammengelegt und gegen die Plazebo-Gruppe getestet. • Unterschiede in 50%-Responder-Rate sekundär generalisierter fokaler Anfälle wurden berechnet, jedoch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht statistisch quantifiziert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in der allgemeinen Einschätzung der Patienten nach der Doppelblind-Phase in den vier Gruppen wurden mithilfe des Wilcoxon-Rangsummen Tests erfasst. • Keine Angaben zur Analyse der Einschätzung der Wirksamkeit aus Patientenperspektive. <p>Sicherheitsvariablen: Unterschiede in den durchschnittlichen Änderungen in Plasmakonzentrationen von Topiramaten und anderen AEDs in den 4 Gruppen wurden mithilfe von einfaktoriellen ANOVAs berechnet. Es finden sich keine Angaben zu Auswertungen der anderen Sicherheitsvariablen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Dosis-Wirkungsanalysen wurden mit und ohne Placebo-Gruppe durchgeführt.</p> <p>Alle Analysen wurden sowohl für jedes Studienzentrum als auch gepoolt durchgeführt.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Es wurden 181 Patienten randomisiert den vier Gruppen zugeordnet.</p> <p>Es finden sich keine Angaben, dass nicht alle 181 Patienten die geplante Behandlung erhalten haben.</p> <p>Gemäß des ITT- Ansatzes wurden alle 181 Patienten bei der Analyse der primären Zielkriterien berücksichtigt.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten.</p> <p>In Quelle R werden folgende Angaben gemacht:</p> <p>Placebo-Gruppe: keine Angaben wie viele Patienten insgesamt ausgeschlossen wurden; sieben (15,6%) Patienten wegen UEs</p> <p>200mg/Tag-Topiramaten-Gruppe : keine Angaben wie viele Patienten insgesamt ausgeschlossen wurden; vier (8,9%) Patienten wegen UEs</p> <p>400mg/Tag-Topiramaten-Gruppe : keine Angaben wie viele Patienten insgesamt ausgeschlossen wurden; neun (20,0%) Patienten wegen UEs</p> <p>600mg/Tag-Topiramaten-Gruppe: keine Angaben wie viele Patienten insgesamt ausgeschlossen wurden; 13 (28,3%) Patienten wegen UEs Insgesamt beendeten somit 33 Patienten wegen UEs die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studien vorzeitig. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. In Quelle S werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 29. Februar 1988 und dem 20. Dezember 1990 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es finden sich keine Angaben, dass die Studie nicht wie geplant beendet wurde.
^a nach CONSORT 2010. ^b Zudem wurden ein 67-jähriger und ein 68-jähriger Patient in die Studienpopulation aufgenommen.		

Quelle: (Faught et al. 1996; R.W.Johnson Pharmaceutical ResearchInstitute and Cilag 2012a)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



**Anhang 4-H: 4.12 Bewertungsbögen zur Einschätzung von
Verzerrungsaspekten (entspricht Anhang 4-G)**

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Studie: Privitera et al. 1996 (Privitera et al. 1996)

Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Privitera et al. (1996). Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. <i>Neurology</i> , 46, 1678-1683.	P
Studienprotokoll: Double-blind parallel comparison of three doses of topiramate (RWJ-17021-000) (mid to high range) and placebo in refractory partial epilepsy. Protokollnummer: CR005452	Q

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, kontrollierte Studie
P, Q

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

P, Q

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

2. für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Identisches Aussehen der Plazebo- und Topiramate-Tabletten und deren Verpackung.
P, Q

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

P, Q

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

P,Q

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*

- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anormalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten: In Quelle P Tabelle 4 werden in der Placebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Placebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte.

P, Q

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

P, Q

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings finden sich keine Ergebnisse zu folgenden Sicherheitsvariablen: ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter und Laborwerte. Es wird nur berichtet, dass es keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborwerte gegeben habe; auch wurden keine individuellen Anomalien als wirkstoff-bezogene Veränderungen interpretiert. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten: In Quelle P Tabelle 4 werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden.

Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das Verzerrungspotential dieser Studie insgesamt als hoch einzustufen.

P, Q

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Mediane prozentuale Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

P, Q

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Placebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramate-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramate-Gruppe und von 47 Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramate-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. In Quelle P Tabelle 4 werden in der Placebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramate-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramate-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramate-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Placebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramate-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramate-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramate-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden.

Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon

auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

P, Q

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

P, Q

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

P, Q

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

P, Q

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Placebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 47 Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. In Quelle P Tabelle 4 werden in der Placebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramamat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramamat-800mg/Tag-Gruppe zehn

und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden.

Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

P, Q

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

P, Q

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

P, Q

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist

Endpunkt: Mediane prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die

randomisiert zugeteilte Behandlung.

P, Q

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden und während der Baseline-Phase sekundär generalisierte Anfälle hatten. Es wurden die Daten von 17 Patienten der Placebo-Gruppe, 12 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 17 Patienten der 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 11 Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Da nicht berichtet wird, wieviele Patienten während der Baseline-Phase sekundär generalisierte Anfälle hatten, ist nicht klar, ob das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte. Zudem finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. In Quelle P Tabelle 4 werden in der Placebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Placebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden.

Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt.

P, Q

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

P, Q

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

P, Q

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit sekundär generalisierter Anfälle um $\geq 50\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

P

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden und während der Baseline-Phase sekundär generalisierte Anfälle hatten. Es wurden die Daten von 17 Patienten der Placebo-Gruppe, 12 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 17 Patienten der 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 11 Patienten der 1.000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Da nicht berichtet wird, wieviele Patienten während der Baseline-Phase sekundär generalisierte Anfälle hatten, ist nicht klar, ob das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden konnte. Zudem finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. In Quelle P Tabelle 4 werden in der Placebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Placebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden.

Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt.

P

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die

Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
P

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
P

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

P, Q

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Baseline- und der Doppelblind-Phase vorlag. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Plazebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 47 Patienten der 1000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. In Quelle P Tabelle 4 werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden.

Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

P, Q

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
P, Q

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
P, Q

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse gesamt**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

P, Q

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Baseline- und der Doppelblind-Phase vorlag. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Plazebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 47 Patienten der 1000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. In Quelle P Tabelle 4 werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden.

Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

P, Q

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

P, Q

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

P, Q

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

P, Q

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,

Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Baseline- und der Doppelblind-Phase vorlag. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Placebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 47 Patienten der 1000mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich

widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. In Quelle P Tabelle 4 werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden.

Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

P, Q

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
P, Q

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

P, Q

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

P, Q

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Baseline- und der Doppelblind-Phase vorlag. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Plazebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 47 Patienten der 1000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten: In Quelle P Tabelle 4 werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Es ist daher nicht klar, ob das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

P, Q

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

P, Q

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

P, Q

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten: In Quelle P Tabelle 4 werden in der Placebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Placebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden.

P, Q

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

P, Q

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Baseline- und der Doppelblind-Phase vorlag. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Plazebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 47 Patienten der 1000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. In Quelle P Tabelle 4 werden in der Plazebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Plazebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden.

Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

P, Q

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
P, Q

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
P, Q

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

P, Q

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und

Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Baseline- und der Doppelblind-Phase vorlag. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Placebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 47 Patienten der 1000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. In Quelle P Tabelle 4 werden in der Placebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Placebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden.

Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

P, Q

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
P, Q

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
P, Q

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Ataxie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

P, Q

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten

entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Baseline- und der Doppelblind-Phase vorlag. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Placebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 47 Patienten der 1000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. In Quelle P Tabelle 4 werden in der Placebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Placebo-Gruppe ein Patient, in der

Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden.

Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

P, Q

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

P, Q

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

P, Q

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der

Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

P, Q

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-

to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Baseline- und der Doppelblind-Phase vorlag. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Placebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-

Topiramat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 47 Patienten der 1000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. In Quelle P Tabelle 4 werden in der Placebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Placebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden.

Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

P, Q

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

P, Q

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

P, Q

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

P, Q

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Baseline- und der Doppelblind-Phase vorlag. Es wurden die Daten von 47 Patienten der Placebo-Gruppe, 48 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 48 Patienten der 800mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 47 Patienten der 1000mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten. In Quelle P Tabelle 4 werden in der Placebo-Gruppe zwei Patienten, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe 21, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe zehn und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe 17 Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. In Quelle P Fließtext und Quelle Q werden in der Placebo-Gruppe ein Patient, in der Topiramat-600mg/Tag-Gruppe zehn, in der Topiramat-800mg/Tag-Gruppe fünf und in der Topiramat-1.000mg/Tag-Gruppe acht Patienten berichtet, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden.

Allerdings betrifft dies nicht den genannten Endpunkt und somit ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

P, Q

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

P, Q

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*

- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

P, Q

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Studie: Faught et al. 1996 (Faught et al. 1996)**Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Faught et al. (1996). Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. <i>Neurology</i> , 46, 1684-1690.	R
Studienprotokoll: Double-blind parallel comparison of three doses of topiramate (RWJ-17021-000) (low to mid range) and placebo in refractory partial epilepsy. Protokollnummer: CR005458	S

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, kontrollierte Studie

R, S

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

R, S

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

2. für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Identisches Aussehen der Plazebo- und Topiramate-Tabletten und deren Verpackung.
R, S

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

R, S

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

R, S

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*

- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten und die die Studie vorzeitig beendeten: In Quelle R werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. In Quelle S werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten.

Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunkt und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das Verzerrungspotential insgesamt als hoch einzustufen.

R, S

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

R, S

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei den Angaben zu Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten. Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten: In Quelle R werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. In Quelle S werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten.

Allerdings betrifft dies nur den genannten Endpunktu und hat keine Auswirkung auf die anderen erhobenen Endpunkte. Dennoch ist das Verzerrungspotential insgesamt als hoch einzustufen.

R, S

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Mediane prozentuale Reduktion der monatlichen Anfallshäufigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

R, S

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Placebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramate-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramate-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramate-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten eingingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

R, S

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
R, S

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
R, S

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle um $\geq 50\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

R, S

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Placebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten eingingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

R, S

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
R, S

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
R, S

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Mediane prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

R, S

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden und während der Baseline-Phase sekundär generalisierte Anfälle hatten. Es wurden die Daten von 14 Patienten der Placebo-Gruppe, 14 Patienten der 200mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 15 Patienten der 400mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 13 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Da nicht berichtet wird, wieviele Patienten sekundär generalisierte Anfälle während der Baseline-Phase hatte, ist nicht klar ob das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

R, S

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
R, S

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
R, S

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle um $\geq 50\%$)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind, d.h. weder Arzt noch Patient kannten die randomisiert zugeteilte Behandlung.

R

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden und während der Baseline-Phase sekundär generalisierte Anfälle hatten. Es wurden die Daten von 14 Patienten der Placebo-Gruppe, 14 Patienten der 200mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 15 Patienten der 400mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 13 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Da nicht berichtet wird, wieviele Patienten sekundär generalisierte Anfälle während der Baseline-Phase hatte, ist nicht klar ob das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

R

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
R

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
R

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

R, S

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch,

insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Placebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten eingingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

R, S

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
R, S

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

R, S

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse gesamt**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

R, S

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch,

insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Plazebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten eingingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

R, S

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
R, S

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
R, S

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

R, S

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Placebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten eingingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

R, S

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
R, S

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

R, S

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

R, S

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Placebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten: In Quelle R werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. In Quelle S werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten.

R, S

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Plazebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten: In Quelle R werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. In Quelle S werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten. Es liegen daher Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

R, S

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

R, S

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten: In Quelle R werden 33 Patienten aufgezählt, die frühzeitig aus der Studie wegen UEs ausschieden. Allerdings wird in selber Quelle auch berichtet, es hätten 160 von 181 Patienten die Doppelblind-Phase vollständig beendet. In Quelle S werden lediglich 15 Patienten genannt, die wegen UEs die Studie vorzeitig beendeten. Es liegen daher Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

R, S

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Schwindel

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

R, S

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Placebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten eingingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

R, S

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

R, S

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

R, S

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Somnolenz

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung

des jeweiligen Patienten.
R, S

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Placebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten eingingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

R, S

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

R, S

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**

- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

R, S

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Ataxie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase

der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

R, S

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Placebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten eingingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

R, S

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

R, S

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

R, S

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Kopfschmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung

des jeweiligen Patienten.
R, S

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Placebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten eingingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

R, S

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

R, S

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**

- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

R, S

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Diplopie

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Baseline-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung

des jeweiligen Patienten.
R, S

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten aus der Doppelblind-Phase wurden nach dem ITT-Prinzip analysiert. Darin wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die einer der Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Es wurden die Daten von 45 Patienten der Placebo-Gruppe, 45 Patienten der 200mg/Tag-Topiramamat-Gruppe, 45 Patienten der 400mg/Tag-Topiramamat-Gruppe und von 46 Patienten der 600mg/Tag-Topiramamat-Gruppe berücksichtigt. Der Patientenfluss ist nicht eindeutig nachvollziehbar; dies betrifft die Beschreibung der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten. Da jedoch in die Analyse dieses Endpunktes alle randomisierten Patienten eingingen, ist davon auszugehen, dass das ITT-Prinzip eingehalten werden konnte.

R, S

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

R, S

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**

- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

R, S

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.
