

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Retigabin (Trobalt®)

GlaxoSmithkline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Epilepsie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 07.11.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis	18
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	41
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	60
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	73
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	73
4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT.....	75
4.3.1.3.1.1 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (EMA-ITT und mITT bzw. ITT) – RCT.....	75
4.3.1.3.1.2 50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) – RCT.....	82

4.3.1.3.1.3	Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (EMA-ITT und mITT bzw. ITT) – RCT	86
4.3.1.3.1.4	Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase (mITT bzw. ITT) – RCT.....	93
4.3.1.3.1.5	Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score (mITT bzw. ITT) – RCT	98
4.3.1.3.1.6	Patient Global Impression (PGI) Score (ITT) – RCT.....	102
4.3.1.3.1.7	Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment Score (ITT) – RCT.....	106
4.3.1.3.1.8	Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse (Safety Population) - RCT.....	109
4.3.1.3.1.9	Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund (Population der randomisierten Patienten) - RCT	113
4.3.1.3.1.10	Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie) (Safety Population) – RCT.....	117
4.3.1.3.1.11	Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea) (Safety Population) – RCT	121
4.3.1.3.1.12	Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness) (Safety Population) – RCT.....	125
4.3.1.3.1.13	Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) (Safety Population) – RCT.....	128
4.3.1.3.1.14	Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) (Safety Population) – RCT.....	132
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	135
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	136
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	139
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	139
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	139
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	140
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	143
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	146
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	151
4.3.2.1.2.1	Studiendesigns und Studienpopulationen.....	151
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	159
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	160
4.3.2.1.3.1	Endpunkte für indirekte Vergleiche	162
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	246
4.3.2.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien	247
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	249
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	249
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	250

4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	250
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	250
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	251
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	251
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	252
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	252
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	252
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	252
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	253
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	254
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	256
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	256
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	257
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	262
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	262
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	263
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	263
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	263
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	263
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	263
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	265
4.7	Referenzliste.....	266
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		275
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		285
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		295
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		313
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		314
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		315
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		369

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für Studien (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie)	23
Tabelle 4-2: Ein-/Ausschlusskriterien für Studien (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie)	38
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (EMA-ITT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (EMA-ITT).....	77
Tabelle 4-15: Operationalisierung von „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (mITT- bzw. ITT Population)	78
Tabelle 4-16: Ergebnisse für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (EMA-ITT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-17: Ergebnisse für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ ((mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblind-Phase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)).....	83
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblind-Phase“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302))	83
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (EMA-ITT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (EMA-ITT).....	88
Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302))	88
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (EMA-ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo.....	89
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo	89
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotentials für „Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT bzw. ITT-Population) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302))	94
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin versus Placebo	94
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)).....	99
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo	100
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Patient Global Impression (PGI) Score“ (ITT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Patient Global Impression (PGI) Score“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)	103
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Patient Global Impression (PGI) Score“ (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo.....	103
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (QOLIE-31-P) : Overall QoL Assessment Score“ (ITT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment Score“ (ITT)	107
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment Score“ (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo	108
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population)	110
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)	110
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten).....	114
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (Safety Population) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (Safety Population).....	118
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population)	122
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125

Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population).....	125
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population).....	129
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population).....	132
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-60: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-61: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-62: Studien aus bibliographischer Literaturrecherche zu Retigabin	144
Tabelle 4-63: Studien aus bibliographischer Literaturrecherche zu Lacosamid.....	145
Tabelle 4-64: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-65: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid	148
Tabelle 4-66: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin	149
Tabelle 4-67: Studienpool – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid ...	150
Tabelle 4-68: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	152
Tabelle 4-69: Charakterisierung der Interventionen - RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	155
Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Safety Population)	156
Tabelle 4-71: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT mit der Vergleichstherapie Lacosamid	159
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie	161

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	162
Tabelle 4-74: Operationalisierung von „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)) - RCT für indirekte Vergleiche.....	163
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)) in RCT für indirekte Vergleiche	164
Tabelle 4-76: Ergebnisse für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase" aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (ITT Population).....	165
Tabelle 4-77: Ergebnisse für "50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)) aus RCT für indirekte Vergleiche; Odds-Ratio (95%-Konfidenzintervall)	166
Tabelle 4-78: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „50% Responder Rate in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)) Odds Ratio, 95%-Konfidenzintervall – Modell mit zufälligen Effekten	169
Tabelle 4-79: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „50% Responder Rate in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)) Odds Ratio, 95%-Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten	170
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	172
Tabelle 4-81: Operationalisierung von „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase" (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)).....	173
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (ITT)" in RCT für indirekte Vergleiche	174
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase" aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (ITT Population).....	175
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase" (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds Ratio (Konfidenzintervall)]	176
Tabelle 4-85: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase" (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)), Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit zufälligen Effekten	179
Tabelle 4-86: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase" (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-	

E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT), Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten	180
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	185
Tabelle 4-88: Operationalisierung von „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population)	186
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population) in RCT für indirekte Vergleiche	186
Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse" aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (Safety Population)	187
Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds ratio (95%- Konfidenzintervall)]	188
Tabelle 4-92: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population), Odds Ratio, 95%-Konfidenzintervall – Modell mit zufälligen Effekten	191
Tabelle 4-93: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population), Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten.....	192
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	194
Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten).....	195
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten) in RCT für indirekte Vergleiche	196
Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Studienabbrüche aus jedwedem Grund" aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (Population der randomisierten Patienten)	197
Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“ ((Population der randomisierten Patienten) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds ratio (Konfidenzintervall)].....	197
Tabelle 4-99: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten), Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten	200
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	204
Tabelle 4-101: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (Safety Population).....	204
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (Safety Population) in RCT für indirekte Vergleiche.....	205
Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)" aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (Safety Population).....	206

Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (Safety Population) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)]	207
Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	209
Tabelle 4-106: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population).....	210
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) in RCT für indirekte Vergleiche	211
Tabelle 4-108: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (Safety Population).....	212
Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)]	213
Tabelle 4-110: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten	216
Tabelle 4-111: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	218
Tabelle 4-112: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population).....	219
Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population) in RCT für indirekte Vergleiche.....	220
Tabelle 4-114: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (Safety Population).....	221
Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)]	222
Tabelle 4-116: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten.....	225
Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	228
Tabelle 4-118: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population).....	229
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population) in RCT für indirekte Vergleiche.....	229
Tabelle 4-120: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (Safety Population).....	230
Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)]	231
Tabelle 4-122: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit zufälligen Effekten	234

Tabelle 4-123: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten.....	235
Tabelle 4-124: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	238
Tabelle 4-125: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population).....	239
Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population) in RCT für indirekte Vergleiche	240
Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (Safety Population).....	240
Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)]	241
Tabelle 4-129: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten.....	244
Tabelle 4-130: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	250
Tabelle 4-131: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	250
Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	251
Tabelle 4-133: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	252
Tabelle 4-134: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	262
Tabelle 4-135: Übersicht aller berücksichtigten Studien	265
Tabelle 4-136 (Anhang): Übersicht der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien zu Retigabin	295
Tabelle 4-137 (Anhang): Übersicht der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien zu Lacosamid	301
Tabelle 4-138 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	313
Tabelle 4-139 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zweckmäßige Vergleichstherapie Lacosamid	313
Tabelle 4-140 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel Retigabin	314
Tabelle 4-141 (Anhang): Studienpool, laufende Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid	314
Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 3065A1-205.....	316
Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VRX-RET-E22-301.....	325
Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VRX-RET-E22-302.....	334

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Lacosamid-Studie SP-667 (nicht gelistet in Clincialtrials.gov)	345
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Lacosamid-Studie SP-755 (NCT00220415)	353
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SP754; NCT00136019..	361
Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 3065A1-205	370
Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VRX-RET-E22-301.....	394
Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VRX-RET-E22-302.....	418
Tabelle 4-151 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SP-667	442
Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SP-754	458
Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SP-755	475

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo	81
Abbildung 4-2: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo	85
Abbildung 4-3: Forest Plot der direkten Meta-Analyse „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)) für das zu bewertende Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo	91
Abbildung 4-4: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)) für das zu bewertende Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo	96
Abbildung 4-5: Forest Plot der direkten Meta-Analyse „Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score“ (ITT) für das zu bewertende Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo	101
Abbildung 4-6: Forest Plot der direkten Meta-Analyse „Patient Global Impression (PGI) Score“ (ITT) für das zu bewertende Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo.....	105
Abbildung 4-7: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo	112
Abbildung 4-8: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo	116
Abbildung 4-9: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Koordinationsstörung (Ataxie)“ (Safety Population) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo	120
Abbildung 4-10: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo.....	124
Abbildung 4-11: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo	127
Abbildung 4-12: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo	131

Abbildung 4-13: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo	134
Abbildung 4-14: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“	163
Abbildung 4-15: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (ITT Population) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo	167
Abbildung 4-16: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall.....	170
Abbildung 4-17: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid) für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall.....	171
Abbildung 4-18: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“	173
Abbildung 4-19: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (ITT Population) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo.....	177
Abbildung 4-20: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall.....	181
Abbildung 4-21: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall.....	182
Abbildung 4-22: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“	185
Abbildung 4-23: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo	189
Abbildung 4-24: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall	192
Abbildung 4-25: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid) für „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall	193

Abbildung 4-26: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“	195
Abbildung 4-27: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) gegenüber Placebo.....	198
Abbildung 4-28: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall ...	201
Abbildung 4-29: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid) für „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall	201
Abbildung 4-30: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“	209
Abbildung 4-31: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo	214
Abbildung 4-32: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall.....	216
Abbildung 4-33: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid) für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall	217
Abbildung 4-34: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“	219
Abbildung 4-35: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo.....	223
Abbildung 4-36: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall.....	225
Abbildung 4-37: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid) für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall	226
Abbildung 4-38: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“	228
Abbildung 4-39: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo.....	232
Abbildung 4-40: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall	235

Abbildung 4-41: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid) für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall	236
Abbildung 4-42: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“	238
Abbildung 4-43: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo.....	242
Abbildung 4-44: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall.....	245
Abbildung 4-45: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid) für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall	245
Abbildung 4-46 (Anhang): Patienten Flow Chart für die Studie 3065A1-205	324
Abbildung 4-47 (Anhang): Patienten Flow Chart für die Studie VRX-RET-E22-301	333
Abbildung 4-48 (Anhang): Patienten Flow Chart für die Studie VRX-RET-E22-302.....	344
Abbildung 4-49 (Anhang): Patienten Flow Chart für die Studie SP-667	352
Abbildung 4-50 (Anhang): Patienten Flow Chart für die Studie SP755; NCT00220415.....	360
Abbildung 4-51 (Anhang): Patienten Flow Chart für die Studie SP754; NCT00522275.....	368

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Anti-epileptic drug (Antiepileptikum)
BID	Zweimal tägliche Einnahme
CGI	Clinical Global Impression
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMA-ITT	Intention to treat, nach einer konkreten Definition der EMA für den vorliegenden Kontext
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
GLMM	Generalized linear mixed models
GSK	GlaxoSmithKline
ITT	Intention to treat
LCM	Lacosamid
MAO	Monoaminoxidase
mITT	modified intention to treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
PCB	Placebo
PD	Pharmakodynamik
PGI	Patient Global Impression
PIKOT	Kategorien der Evidenzbewertung: P atientenkollktiv- I ntervention- K ontrolle- O utcome-Studien- T yp
PK	Pharmakokinetik
RCT	Randomized Controlled Trial
REML	Restricted maximum likelihood
RET	Retigabin
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in

	Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TID	Dreimal tägliche Einnahme
UE	Unerwünschte Ereignisse
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

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), 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

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers ist, ob ein Nutzen von Retigabin (Trobalt®) bzgl. patientenrelevanter therapeutischer Effekte bzw. ein Zusatznutzen von Retigabin (Trobalt®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid (Vimpat®) bzgl. patientenrelevanter therapeutischer Effekte in der Zusatztherapie fokaler epileptischer Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie besteht.

Patientenpopulation:

Erwachsene Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung.

Intervention:

Medikamentöse Zusatztherapie zu 1-3 Antiepileptika bei bislang noch nicht anfallsfreien Patienten.

Vergleichstherapie:

Zusatztherapie mit Lacosamid (Vimpat®).

Endpunkte:

Die Wirksamkeits-Endpunkte (Anteil der Patienten mit mindestens 50%iger Reduktion der Anfallsfrequenz in der Erhaltungsphase, Anteil der Patienten mit mindestens 50%iger Reduktion der Anfallsfrequenz in der gesamten Doppelblindphase, Anteil der Patienten mit Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase, Anteil der Patienten mit Anfallsfreiheit in der gesamten Doppelblindphase) sind hierbei mit den Zulassungsbehörden abgestimmt und unmittelbar patientenrelevant, es handelt sich nicht um Surrogatparameter. Weitere Endpunkte zur Wirksamkeitsbeurteilung sind der Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score, der Patient Global Impression (PGI) Score und die Lebensqualität, gemessen mittels QOLIE-31-P.

Zur Beurteilung der Sicherheit/Verträglichkeit werden außer der Studienabbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse und der Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund die Häufigkeit des Auftretens der in der Therapie der Epilepsie besonders relevanten Ereignisse Koordinationsstörungen, Übelkeit, Schwindel, Erschöpfung und Müdigkeit analysiert.

Studientypen:

Die vorliegende Untersuchung bezieht sich dabei auf die vorliegenden hinsichtlich Design und Patientenpopulation sehr ähnlichen multizentrischen, placebokontrollierten, randomisierten und doppelblinden Zulassungsstudien von Retigabin und Lacosamid.

Datenquellen

Randomisierte doppelblinde placebokontrollierte klinische Studien (RCT).

Es konnten mit den unten dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien für Retigabin als zu bewertendem Arzneimittel und Lacosamid als zweckmäßiger Vergleichstherapie jeweils drei RCTs identifiziert werden:

- Retigabin: 3065A1-205: Dosisfindungsstudie der Phase IIb (¹Porter et al. 2007)
- Retigabin: VRX-RET-E22-301: Phase-III-Studie (²French et al. 2011)
- Retigabin: VRX-RET-E22-302: Phase-III-Studie (³Brodie et al. 2010)
- Lacosamid: SP-667: Dosisfindungsstudie der Phase IIb (⁴Ben-Menachem et al. 2007)
- Lacosamid: SP-754: Phase-III-Studie (⁵Chung et al. 2010)
- Lacosamid: SP-755: Phase-III-Studie (⁶Halász et al. 2009)

Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für Studien (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Epilepsiepatienten ab 18 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung mit unzureichender Anfallskontrolle trotz 1-2 bzw. 1-3 Antiepileptika in Kombinationstherapie („pharmakoresistente“ Epilepsie).	Patienten < 18 Jahre und/oder mit Primär Generalisierten Epilepsien, niedrige Anfallsfrequenz (<2 / 28 Tage).
Intervention	medikamentöse Zusatztherapie zu bestehender Therapie mit 1-3 Antiepileptika	Studien zur Monotherapie
Vergleichstherapie	Placebo, aktive Kontrolle	keine Vergleichstherapie (einarmige nicht-kontrollierte Studie), Erlaubnis, die Begleitmedikation auch in der Erhaltungsphase beliebig zu verändern.
Endpunkte	Es müssen Angaben zur 50%-Responder-Rate und zum Anteil der Patienten vorliegen, die die Studie wegen Nebenwirkungen / aus irgendeinem Grund abgebrochen haben.	Studien, für die weder Angaben zur 50%-Responder-Rate noch Angaben zum Anteil der Patienten vorliegen, die die Studie wegen Nebenwirkungen / aus irgendeinem Grund abgebrochen haben.
Studientyp	randomisiertes kontrolliertes Design (RCT), Doppelblindheit, Placebokontrolle. Parallelgruppen- oder Cross-over-Studie, Multicenter	nicht randomisierte und/oder mono-/oligozentrische Studien und/oder Anwendungsbeobachtungen und/oder jegliche offene (nicht verblindete) Studien.
Studiendauer	Dauer der <u>prospektiven</u> Baseline-Phase zur Erhebung des Ausgangszustandes bzgl. Anfallsfrequenz mindestens 4 Wochen. Die Erhaltungsphase mit stabiler Zieldosis während der doppelblinden Phase soll mindestens 8 Wochen betragen.	Studien mit retrospektiven Baseline-Phasen zur Erhebung des Ausgangszustandes bzgl. Anfallsfrequenz, prospektive Baseline-Phasen kürzer als 4 Wochen. Erhaltungsphasen während doppelblinder Behandlung von unter 8 Wochen.

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

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der durch den G-BA vorgegebenen Kriterien (siehe Checkliste im Anhang 4-G).

Es wurden zwei verschiedene Methoden zur Synthese der Ergebnisse verwendet:

- Direkte Meta-Analysen: Zur Bewertung des Nutzens separat für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) und die zweckmäßige Vergleichstherapie (Lacosamid) - jeweils gegenüber Placebo.
- Indirekte Meta-Analysen: Zur Bewertung des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels (Retigabin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lacosamid).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (zu bewertendes Arzneimittel)

Nutzen für das zu bewertende Arzneimittel (abgeleitet aus der direkten Meta-Analyse):

Die folgende Zusammenfassung zeigt die Ergebnisse der Modelle mit zufälligen Effekten zum Nutzen aus der direkten Meta-Analyse für das zu bewertende Arzneimittel.

50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,53 (1,62 – 3,95). Der deutliche, statistisch signifikante Effekt von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich der 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (EMA-Definition, mITT- bzw. ITT-Populationen) im Ergebnis dieser Meta-Analyse stellt einen belastbaren Nutzenbeleg dar.

50%-Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,81 (2,10 – 3,78). Der deutliche, statistisch signifikante Effekt von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich der 50% Responder-Rate in der Doppelblindphase (FDA-Definition, basierend auf der mITT- bzw. ITT-Populationen) im Ergebnis dieser Meta-Analyse stellt einen belastbaren Nutzenbeleg dar. Dieser Nutzenbeleg unterstützt überzeugend und konsistent den Nutzenbeleg für die „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“.

Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,42 (1,06 – 5,53). Der deutliche, statistisch signifikante Effekt

von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich der Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (EMA-Definition, mITT- bzw. ITT-Populationen) im Ergebnis dieser Meta-Analyse stellt einen belastbaren Nutzenbeleg dar.

Damit konnte für Retigabin in der direkten Meta-Analyse versus Placebo ein Beleg für einen Nutzen gefunden werden, da anders als für Lacosamid (s.u.) hinsichtlich der „Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase“ eine signifikant überlegene Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Dieser Endpunkt bildet aus klinischer Sicht das entscheidende Therapieziel ab.

Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,43 (0,88 – 6,74). Der deutliche, statistisch jedoch nicht signifikante Effekt von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich der Rate anfallsfreier Patienten in der Doppelblindphase (basierend auf der mITT- bzw. ITT-Population) im Ergebnis dieser Meta-Analyse stellt keinen Nutzenbeleg dar, jedoch stützt er den Nutzenbeleg für die „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (4.3.1.3.1.3) im Sinne einer Plausibilitätsprüfung und Sensitivitätsanalyse.

Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score:

Die Effect Size, Hedges' g , (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt -0,18 (-0,37;-0,002; bedeutet Verbesserung), d.h. es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Retigabin vor. Insgesamt stellt der statistisch signifikante Effekt von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich des CGI Improvement Scores einen Beleg für einen Nutzen dar.

Für den Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score lässt sich aus den Studien Studie 3065A1-205 (mITT-Population) und VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302 (ITT) ein statistisch signifikanter Effekt für Retigabin (alle Dosierungen gepoolt) versus Placebo erkennen. In die Berechnung der dosis-spezifischen Schätzer geht für diesen Endpunkt jeweils nur eine Studie (VRX-RET-E22-302: 600mg/d bzw. 900mg/d; VRX-RET-E22-301: 1200mg/d) ein, da in der 3065A1-205 der CGI abweichend erhoben wurde. Die Ergebnisse entsprechen daher jeweils dem Ergebnis der studien-spezifischen Betrachtung und ein Modell mit zufälligen Effekten macht in diesen Fällen keinen Sinn. Es ist kein Trend hinsichtlich der unterschiedlichen Dosierungen auf die Effektschätzer zu erkennen.

Patient Global Impression (PGI) Score:

Die Effect Size, Hedges' g , (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt -0,24 (-0,52;0,04; bedeutet Verbesserung). Für den Patient Global Impression (PGI) Score“ lässt sich kein statistisch signifikanter Effekt für Retigabin (alle Dosierungen gepoolt) versus Placebo im Modell mit zufälligen Effekten erkennen. Insgesamt lässt das Ergebnis von Retigabin (gepoolte Dosierungen) im Vergleich zu Placebo bezüglich des PGI Scores keinen Beleg für einen Nutzen zu.

In die Berechnung der dosisspezifischen Schätzer geht für diesen Endpunkt jeweils nur eine Studie (VRX-RET-E22-302: 600mg/d bzw. 900mg/d; VRX-RET-E22-301: 1200mg/d) ein, da in der 3065A1-205 der PGI abweichend erhoben wurde. Die Ergebnisse entsprechen daher jeweils dem Ergebnis der studienspezifischen Betrachtung und ein Modell mit zufälligen Effekten macht in diesen Fällen keinen Sinn. Grundsätzlich sind die Effektstärken unter der niedrigen Dosierung (600mg/d) am deutlichsten ausgeprägt. Durch den schwachen Effekt unter der hohen Dosierung (1200mg/d), der vermutlich den zunehmenden Nebenwirkungen unter dieser Dosierung zugeschrieben werden kann, wird für die dosisunspezifische Analyse im Modell mit zufälligen Effekten keine statistische Signifikanz erreicht.

Lebensqualität (QOLIE-31-P):

Aus methodischen Gründen wurde zur Lebensqualität keine direkte Meta-Analyse gerechnet. Eine direkte Meta-Analyse wurde für den Endpunkt „Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment“ nicht durchgeführt. Die Mittelwerte am Ende der Erhaltungsphase besitzen wenig Interpretationspotential, wenn sie nicht in Bezug zu den jeweiligen Baselinewerten gesetzt werden. Da jedoch keine genauen Daten zu den Veränderungen gegenüber Baseline aus den Studienberichten vorliegen, können solche Veränderungen hier nicht abgebildet werden. Desweiteren würde in die dosisspezifische Analyse jeweils nur eine Studie eingehen, weshalb eine Meta-Analyse hier dem jeweiligen Ergebnis auf Studienebene entspricht.

Studienabbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,98 (2,06 – 4,32). Die Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse ist auf jedem Dosis-Niveau und in der dosisunabhängigen Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. Dies stellt einen Schadensbeleg für Retigabin dar.

Studienabbruchrate aus jedwedem Grund:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,32 (1,73 – 3,11). Die Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund ist auf jedem Dosis-Niveau und in der dosisunabhängigen Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. Für die Interpretation bezogen auf kausal auf Retigabin beziehbare Abbruchgründe sollte dieser Endpunkt u.E. nicht herangezogen werden, jedenfalls nicht unabhängig von der „Abbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse“.

Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 3,00 (1,34 - 6,69). Die Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxia) für die dosisunabhängige Gesamtschätzung ist im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht ist, dies ist somit ein Beleg für einen Schaden durch Retigabin gegenüber Placebo.

Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 1,53 (0,90 - 2,60). Für Übelkeit (Nausea) wurde sowohl für die dosis-spezifischen als auch für die dosisunabhängigen Schätzungen ein (wenn auch nicht statistisch signifikanter) Effekt für Retigabin gegenüber Placebo gefunden, dies ist kein Schadensbeleg.

Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 4,10 (2,77 - 6,06). Die Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness) für die dosisunabhängige Gesamtschätzung ist im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht ist, dies ist somit ein Beleg für einen Schaden durch Retigabin gegenüber Placebo.

Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 3,67 (1,22 - 11,06). Die Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) für die dosisunabhängige Gesamtschätzung ist im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht ist, dies ist somit ein Beleg für einen Schaden durch Retigabin gegenüber Placebo.

Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,40 (1,69 - 3,42). Die Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) für die dosisunabhängige Gesamtschätzung ist im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht ist, dies ist somit ein Beleg für einen Schaden durch Retigabin gegenüber Placebo.

Nutzen für die zweckmäßige Vergleichstherapie (abgeleitet aus der direkten Meta-Analyse):

Die folgende Zusammenfassung zeigt die Ergebnisse der Modelle mit zufälligen Effekten zum Nutzen aus der direkten Meta-Analyse für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Lacosamid gegenüber Placebo beträgt 2,06 (1,54 - 2,76).

50%-Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase:

Für diesen Endpunkt liegen für Lacosamid keine Daten in den Vollpublikationen vor.

Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von gegenüber Placebo beträgt 2,03 (0,66 – 6,24).

Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase:

Für diesen Endpunkt liegen für Lacosamid keine Daten in den Vollpublikationen vor.

Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score:

Für diesen Endpunkt liegen für Lacosamid keine Daten in den Vollpublikationen vor.

Patient Global Impression (PGI) Score:

Für diesen Endpunkt liegen für Lacosamid keine Daten in den Vollpublikationen vor.

Lebensqualität (QOLIE-31-P):

Für Lacosamid liegen keine vollständigen Daten zur Lebensqualität in den Vollpublikationen vor.

Studienabbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von gegenüber Placebo beträgt 3,00 (1,81 – 4,98).

Studienabbruchrate aus jedwedem Grund:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Lacosamid gegenüber Placebo beträgt 1,80 (1,26 – 2,57).

Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie):

Für Lacosamid wurde für diesen Endpunkt aufgrund unvollständiger Daten keine direkte Meta-Analyse durchgeführt.

Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Lacosamid gegenüber Placebo beträgt 2,34 (1,11 – 4,93).

Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Lacosamid gegenüber Placebo beträgt 3,82 (2,31 – 6,33).

Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Lacosamid gegenüber Placebo beträgt 1,87 (0,94 – 3,71).

Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Lacosamid gegenüber Placebo beträgt 1,61 (0,85 – 3,08).

Zusatznutzen:

Die folgende Zusammenfassung bezieht sich nur auf die Ergebnisse des indirekten Vergleiches.

Indirekte Vergleiche wurden für die folgenden Endpunkte durchgeführt: „50%-Responder-Rate“ und „Rate anfallsfreier Patienten“ (jeweils in der Erhaltungsphase) sowie „Studienabbruchraten wegen Unerwünschter Ereignisse / aus jedwedem Grund“ und das jeweilige Auftreten von vier spezifischen Nebenwirkungen (Übelkeit, Schwindel, Erschöpfung, Müdigkeit).

50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit zufälligen Effekten 1,21 (0,72 – 2,04).

Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit zufälligen Effekten 0,83 (0,16 – 4,16).

Studienabbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 0,97 (0,52 – 1,82) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

Studienabbruchrate aus jedwedem Grund (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 1,30 (0,82 – 2,07) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie):

Für diesen Endpunkt wurde aufgrund unvollständiger Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea) (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 0,65 (0,30 – 1,41) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness) (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 1,03 (0,58 – 1,83) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit zufälligen Effekten 1,94 (0,56 – 6,71).

Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 1,51 (0,72 – 3,14) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

Beurteilung der Aussagekraft der NachweiseStudienqualität:

Die vorliegenden Studien sind randomisierte doppelblinde Studien von hoher Qualität. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jeweils gering. Das studienbezogene Verzerrungspotenzial konnte für alle Studien als niedrig eingeschätzt werden.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant (keine Surrogatparameter). Die herangezogenen Endpunkte in der gewählten Operationalisierung weisen ebenfalls nur geringes Verzerrungspotenzial auf. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist damit als hoch einzuschätzen.

Evidenzstufe:

Die dem indirekten Vergleich zugrundeliegenden jeweils drei Studien (3065A1-205, VRX-RET-E22-301, VRX-RET-E22-302; SP-667, SP-754, SP-755) stellen als doppelblinde randomisierte Studien die Evidenzstufe 1b dar.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Retigabin) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid (oder einem anderen Antiepileptikum) vor.

Deshalb wurde für die Bewertung des Zusatznutzens eine indirekte Meta-Analyse durchgeführt. Der gemeinsame Komparator ist jeweils Placebo. Eine indirekte Meta-Analyse besitzt im Allgemeinen einen niedrigeren Evidenzgrad als eine Meta-Analyse direkter Vergleichsstudien beider Therapien (letztere Evidenzgrad 1a). Gegenwärtig besteht keine Übereinkunft über die Einstufung des Evidenzgrades einer indirekten Meta-Analyse von Studien des Evidenzgrades 1b.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Aus dem indirekten Vergleich, d.h. der Bewertung des Zusatznutzens, ergibt sich für keinen untersuchten patientenrelevanten Endpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen Retigabin und Lacosamid.

Allerdings konnte für Retigabin in der direkten Meta-Analyse versus Placebo ein Beleg auf einen Nutzen gefunden werden, da anders als für Lacosamid hinsichtlich der „Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase“ eine signifikant überlegene Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Dieser Endpunkt bildet aus klinischer Sicht das entscheidende Therapieziel ab.

Die Nachweiskraft dieser Evidenz gewichtend kann dies als Anhaltspunkt gewertet werden, dass sich die beiden Arzneimittel in Bezug auf das wichtige Therapieziel der Anfallsfreiheit bei Patienten mit Epilepsie zugunsten von Retigabin unterscheiden. Die gegenwärtige Datenlage - insbesondere beruhend auf einem indirekten Vergleich – gestattet jedoch noch keinen Beleg dieses Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen derzeit noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Kategorie 4).

Die diesem bisher nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf direkten Meta-Analysen patientenrelevanter Endpunkte aus Einzelstudien des höchsten Evidenzgrades mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht.

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.

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers ist, ob ein Nutzen von Retigabin (Trobalt®) bzgl. patientenrelevanter therapeutischer Effekte bzw. ein Zusatznutzen von Retigabin (Trobalt®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid (Vimpat®) bzgl. patientenrelevanter therapeutischer Effekte in der Zusatztherapie fokaler epileptischer Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie besteht.

Patientenpopulation:

Erwachsene Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung.

Intervention:

Medikamentöse Zusatztherapie zu 1-3 Antiepileptika bei bislang noch nicht anfallsfreien Patienten.

Vergleichstherapie:

Zusatztherapie mit Lacosamid (Vimpat®).

Endpunkte:

Die Wirksamkeits-Endpunkte (Anteil der Patienten mit mindestens 50%iger Reduktion der Anfallsfrequenz in der Erhaltungsphase, Anteil der Patienten mit mindestens 50%iger Reduktion der Anfallsfrequenz in der gesamten Doppelblindphase, Anteil der Patienten mit Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase, Anteil der Patienten mit Anfallsfreiheit in der

gesamten Doppelblindphase) sind hierbei mit den Zulassungsbehörden abgestimmt und unmittelbar patientenrelevant, es handelt sich nicht um Surrogatparameter. Weitere Endpunkte zur Wirksamkeitsbeurteilung sind der Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score, der Patient Global Impression (PGI) Score und die Lebensqualität, gemessen mittels QOLIE-31-P.

Zur Beurteilung der Sicherheit/Verträglichkeit werden außer der Studienabbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse und der Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund die Häufigkeit des Auftretens der in der Therapie der Epilepsie besonders relevanten Ereignisse Koordinationsstörungen, Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit/Abgeschlagenheit und Benommenheit analysiert.

Studientypen:

Die vorliegende Untersuchung bezieht sich dabei auf die vorliegenden hinsichtlich Design und Patientenpopulation sehr ähnlichen multizentrischen, placebokontrollierten, randomisierten und doppelblinden Zulassungsstudien von Retigabin und Lacosamid.

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.

Zur Erlangung der Zulassung von Trobalt® wurden drei mit der FDA und der EMA abgestimmte multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studien durchgeführt [1 Studie der Phase IIb (¹Porter et al. 2007), 2 Studien der Phase III (²French et al. 2011; ³Brodie et al. 2010)]. Nur diese waren zum confirmatorischen Nachweis einer (dosisabhängigen) Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgelegt und können daher den Nutzen und Zusatznutzen von Trobalt® belegen.

Die kleineren Studien der Phase I bei gesunden Freiwilligen dienten der Untersuchung der Pharmakokinetik und etwaiger Arzneimittelinteraktionen; die sonstigen kleineren Studien der Phase II dienten z.B. der Festlegung eines geeigneten Aufdosierungsregimes. Diese Studien sind in den Appendizes aufgeführt.

Die Auswahl der Studien für die vorliegende Bewertung erfolgte aufgrund der folgenden

Einschlusskriterien:Patientenpopulation:

Epilepsiepatienten ab 18 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung mit unzureichender Anfallskontrolle trotz 1-2 bzw. 1-3 Antiepileptika in Kombinationstherapie.

Begründung: Nur diese Population wird in Studien zur initialen Zulassung eines Antiepileptikums für die Zusatztherapie wie bei Trobalt® eingeschlossen. Gleichzeitig ist das Design dieser Zulassungsstudien durch die Anforderungen der Zulassungsbehörden stark standardisiert und somit aussagekräftig.

Intervention:

Medikamentöse Zusatztherapie zu bestehender Therapie mit 1-3 Antiepileptika.

Begründung: Dies entspricht den Standards der EU- und US-Zulassungsbehörden. Für die obengenannte Patientenpopulation ist eine Monotherapie nach Absetzen der bestehenden Medikation ethisch nicht zu rechtfertigen, da eine erhebliche Verschlechterung der Anfallssituation möglich ist.

Vergleichstherapie:

Placebo oder ein anderes in Deutschland für die Zusatztherapie zugelassenes Antiepileptikum.

Begründung: Für diese Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, langer Erkrankungsdauer und Polytherapie sind die etablierten Antiepileptika als Behandlungsoption in der Monotherapie ausgeschöpft. Somit sind bei dieser Population von Epilepsiepatienten bzw. in der Add-on Therapie placebo- oder aktiv kontrollierte Studien zu rechtfertigen (im Gegensatz zu Monotherapie-Studien). Placebokontrollierte Studien werden auch von der EMA zum Nachweis der Wirksamkeit zur erstmaligen Zulassung zur Zusatztherapie bei Epilepsie gefordert (⁷European Medicines Agency 2010).

Endpunkte:

Zur Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens herangezogene patientenrelevante Endpunkte sind solche, die Aussagen zur Morbidität insbesondere der Anfallshäufigkeit, dem Gesamtgesundheitszustand oder zur Lebensqualität erlauben. Zusätzlich tragen Endpunkte der Sicherheit/Verträglichkeit ebenfalls wesentlich zur Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens bei und sind unmittelbar patientenrelevant.

Zur Beurteilung des unmittelbar patientenrelevanten Aspekts der Anfallshäufigkeit sind vielfältige Operationalisierungen als Endpunkt möglich. Jedoch ist es sinnvoll, hierbei die aussagefähigsten und patientenrelevantesten herauszugreifen, wobei unter Einbeziehung von validierten und akzeptierten Relevanzschwellen eine Beschränkung auf wenige Endpunkte möglich wird. In der Epilepsie sind Reduktionen der Anfallshäufigkeit um 50% und Reduktionen um 100% (d.h. Erreichen der Anfallsfreiheit) validierte und akzeptierte Relevanzschwellen. Diese beiden Endpunkte können wiederum in unterschiedlichen Studienphasen beurteilt werden (über die gesamte Studiendauer oder nur in der

Erhaltungsphase, d.h. unter Ausschluss der Auftitrungsphase). Die beiden patientenrelevanten Endpunkte (50% Responder Rate und Rate der anfallsfreien Patienten) werden deshalb in den beiden Operationalisierungen entsprechend der beiden Studienphasen zur Beurteilung von Nutzen bzw. Zusatznutzen berücksichtigt.

Der klinische Gesamteindruck gegenüber Baseline (von Arzt und Patient beurteilt, CGI und PGI) sowie die Lebensqualität (gemessen mit QOLIE-31-P) werden ebenfalls zur Beurteilung des Nutzens bzw. Zusatznutzens berücksichtigt.

Die Häufigkeit von fünf ausgewählten, in der Beurteilung der Verträglichkeit anti-epileptischer Medikamente als besonders relevant eingestuften Ereignissen (Koordinationsstörungen, Übelkeit, Schwindel, Erschöpfung, Müdigkeit) wird für die Beurteilung des Nutzens bzw. Zusatznutzens analysiert.

Ferner wird der Anteil der Patienten, die die Studie wegen Nebenwirkungen oder aus irgendeinem Grund abgebrochen haben, zur Beurteilung der Sicherheit/Verträglichkeit herangezogen.

Begründung:

Während die FDA als primären Endpunkt von Zulassungsstudien zur Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie die „mediane Reduktion der Anfallsfrequenz“ zwischen Behandlungszeitraum und Baseline (also Aufdosierungs- und Erhaltungsphase umfasst) fordert, schreibt die EMA die „50%-Responder-Rate“ in der Erhaltungsphase vor (⁷European Medicines Agency 2010). Diese Endpunkte stellen keine Surrogatparameter dar, sondern sind unmittelbar patientenrelevant.

Die fünf spezifischen unerwünschten Ereignisse (Koordinationsstörungen, Übelkeit, Schwindel, Erschöpfung, Müdigkeit) wurden von der Cochrane Collaboration als von besonderer Bedeutung in der Beurteilung der Verträglichkeit von Antiepileptika identifiziert (⁸David W Chadwick 2005).

Der Anteil der Studienabbrecher wegen Nebenwirkungen oder anderen Gründen (z.B. wegen mangelndem Ansprechen, Lost-to-follow-up, Protokollverletzung, Patientenwunsch ohne Bezug zur Studie etc.) ist ein zusätzliches Maß, um Informationen zur Balance von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu erhalten.

Studientyp:

Randomisiertes kontrolliertes Design (RCT), Doppelblindheit, Placebo- oder aktive Kontrolle jeweils add-on zu vorbestehender antiepileptischer Therapie. Parallelgruppen- oder Cross-over-Studie.

Begründung: Dieser Studientyp gewährleistet konfirmatorische Aussagen zum Nutzen (im Falle einer add-on Placebokontrolle) bzw. Zusatznutzen (im Falle einer add-on aktiven Kontrolle) entsprechend der Indikation des zu bewertenden Arzneimittels vom höchsten Evidenzgrad.

Studiendauer:

Die prospektive Baseline-Phase zur Erhebung des Ausgangszustandes bzgl. Anfallsfrequenz muss mindestens 4 Wochen betragen. Die Erhaltungsphase mit stabiler Zieldosis während der doppelblinden Phase soll mindestens 8 Wochen betragen.

Begründung: Aufgrund der intraindividuell wechselnden Anfallshäufigkeiten und dem Auftreten z.B. von Anfalls-Clustern muss die Baseline-Phase, in der prospektiv z.B. mittels Anfallskalender die Frequenz der Anfälle ermittelt wird, ausreichend lang sein, um einen aussagekräftigen Median und Mittelwert zu erhalten. Dasselbe gilt für die Dauer der doppelblinden Erhaltungsphase nach Erreichen der Zieldosis.

Ausschlusskriterien**Patientenpopulation:**

Patienten <18 Jahre und/oder mit Primär Generalisierten Epilepsien, niedrige Anfallsfrequenz (<2 / 28 Tage).

Begründung: Da für Retigabin (Trobalt®) nur eine Zulassung bei erwachsenen Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen angestrebt wurde, wurden Studien mit Kindern und Jugendlichen <18 Jahren und solche zu primär generalisierten Epilepsien ausgeschlossen. Bei einer niedrigen Anfallsfrequenz von unter 2 / 28 Tagen ist der Nachweis einer Verbesserung schwierig, außerdem würde in einem solchen Fall die oftmals wechselnde Anfallsaktivität eine deutlich längere Nachverfolgungszeit erfordern.

Intervention:

Studien zur Monotherapie.

Begründung: Für die obengenannte Population langjährig erkrankter Patienten mit hoher Anfallsaktivität ist eine Monotherapie nach Absetzen der bestehenden Medikation ethisch nicht zu rechtfertigen, da eine erhebliche Verschlechterung der Anfallssituation resultieren kann.

Vergleichstherapie:

Studien ohne Vergleichstherapie (einarmige nicht-kontrollierte Studie, z.B. offene Extensionsstudien), Studien mit Erlaubnis, die Begleitmedikation auch in der Erhaltungsphase beliebig zu verändern.

Begründung: Einarmige Studien (ohne Vergleichstherapie) wurden nicht berücksichtigt, da sie keine confirmatorische Beurteilung der Wirksamkeit und des Nutzens zulassen. Da eine Veränderung der Begleitmedikation während der Erhaltungsphase die confirmatorische Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit erschwert, werden Studien, die dies zulassen, von der vorliegenden Bewertung ausgeschlossen.

Endpunkte:

Studien, für die keine Angaben zur 50%-Responder-Rate, zur Rate anfallsfreier Patienten und/oder keine Angaben zum Anteil der Patienten vorliegen, die die Studie wegen Nebenwirkungen / aus jedwedem Grund abgebrochen haben.

Begründung: Die Bedeutung dieser Endpunkte für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit ist oben (Einschlusskriterien) erklärt.

Studientyp:

Nicht randomisierte und/oder mono-/oligozentrische Studien und/oder Anwendungsbeobachtungen und/oder jegliche offene (nicht verblindete) Studien.

Begründung: Die genannten Studientypen erlauben keine konfirmatorischen Aussagen vom höchsten Evidenzgrad.

Studiendauer:

Studien mit retrospektiven Baseline-Phasen zur Erhebung des Ausgangszustandes bzgl. Anfallsfrequenz, prospektive Baseline-Phasen kürzer als 4 Wochen. Erhaltungsphasen während doppelblinder Behandlung von unter 8 Wochen.

Begründung: Zur Bedeutung prospektiver Erhebung der Baseline-Anfallsfrequenz sowie ihrer Mindestdauer (und der der Erhaltungsphase) siehe oben (intraindividuell wechselnde Anfallshäufigkeiten und Auftreten z.B. von Anfalls-Clustern).

Tabelle 4-2: Ein-/Ausschlusskriterien für Studien (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Epilepsiepatienten ab 18 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung mit unzureichender Anfallskontrolle trotz 1-2 bzw. 1-3 Antiepileptika in Kombinationstherapie („pharmakoresistente“ Epilepsie).	Patienten < 18 Jahre und/oder mit Primär Generalisierten Epilepsien, niedrige Anfallsfrequenz (<2 / 28 Tage).
Intervention	medikamentöse Zusatztherapie zu bestehender Therapie mit 1-3 Antiepileptika	Studien zur Monotherapie
Vergleichstherapie	Placebo, aktive Kontrolle	keine Vergleichstherapie (einarmige nicht-kontrollierte Studie), Erlaubnis, die Begleitmedikation auch in der Erhaltungsphase beliebig zu verändern.
Endpunkte	Es müssen Angaben zur 50%-Responder-Rate und zum Anteil der Patienten vorliegen, die die Studie wegen Nebenwirkungen / aus irgendeinem Grund abgebrochen haben.	Studien, für die weder Angaben zur 50%-Responder-Rate noch Angaben zum Anteil der Patienten vorliegen, die die Studie wegen Nebenwirkungen / aus irgendeinem Grund abgebrochen haben.
Studientyp	randomisiertes kontrolliertes Design (RCT), Doppelblindheit, Placebokontrolle. Parallelgruppen- oder Cross-over-Studie, Multicenter	nicht randomisierte und/oder mono-/oligozentrische Studien und/oder Anwendungsbeobachtungen und/oder jegliche offene (nicht verblindete) Studien.
Studiendauer	Dauer der <u>prospektiven</u> Baseline-Phase zur Erhebung des Ausgangszustandes bzgl. Anfallsfrequenz mindestens 4 Wochen. Die Erhaltungsphase mit stabiler Zieldosis während der doppelblinden Phase soll mindestens 8 Wochen betragen.	Studien mit retrospektiven Baseline-Phasen zur Erhebung des Ausgangszustandes bzgl. Anfallsfrequenz, prospektive Baseline-Phasen kürzer als 4 Wochen. Erhaltungsphasen während doppelblinder Behandlung von unter 8 Wochen.

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.

Es wurden für den Zweck eines indirekten Vergleichs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid zwei getrennte bibliografische Literaturrecherchen zu Retigabin und Lacosamid durchgeführt. Es wurde in den aufgelisteten Datenbanken mit den jeweils angegebenen Zeitspannen bzw. ohne zeitliche Einschränkung am Recherchedatum 5.10.2011 gesucht:

- NHS Economic Evaluation Database (ohne Zeitfilter)
- INAHTA (ohne Zeitfilter)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) ab 1993
- Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR) ab 1994
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) ab 1993
- MEDLINE ab 1983
- EMBASE ab 1983

Die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien erfolgte mit Hilfe von validierten Filtern, die in der Fachliteratur veröffentlicht wurden. Für Medline ist dies eine Recherchestrategie, die von ⁹Glanville et al. 2006) beschrieben wurde. Die Suchschritte, dargestellt in Abbildung 2 dieser Publikation (CRD/Cochrane Highly Sensitive Search Strategy, 2005 Revision), wurden in die entsprechenden Kommandos des Hostes DIMDI übertragen. In der Datenbank Embase kam eine Strategie zum Einsatz, die von ¹⁰Wong SS et al. 2006) veröffentlicht wurde. Diese Strategie ist in Tabelle 1 der Publikation dargestellt (Strategies minimizing difference between sensitivity and selectivity). Die Kommandos wurden wiederum in die Kommandosprache von DIMDI übertragen.

Die Einzelheiten zu den Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

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 wurde durchgeführt am 5.10.2011:

- clinicaltrials.gov
- clinicalstudyresults.org
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

Es wurden keine speziellen Einschränkungen vorgenommen wie z.B. Jahreseinschränkungen.

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 0 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Es wurde eine Selektion vorgenommen, die auf den Ein- und Ausschlusskriterien, wie in Abschnitt 4.2.2 beschrieben, beruhte. Diese wurden jeweils unabhängig von zwei Personen durchgeführt.

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 Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der o.g. Kriterien und Aspekte anhand der Checkliste aus Anhang 4-G.

Das Verzerrungspotential wird als relevant angesehen, wenn es nicht mehr gesichert erscheint, dass sich die betreffenden Ergebnisse bei Modifikation des potentiell verzerrenden Aspektes nicht qualitativ verändern könnten.

Studien bzw. Endpunkte mit relevantem Verzerrungspotential im Bewertungsergebnis können deshalb nicht die alleinige Grundlage für Belege des Nutzens- bzw. Zusatznutzens sein. Ob das Verzerrungspotential relevant ist, wird im Einzelfall pro Endpunkt im jeweiligen Abschnitt des Nutzendossiers (d.h. in den Unterpunkten zu 4.3.1.3.1 (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. 4.3.2.1.3 (zweckmäßige Vergleichstherapie) und nicht im Anhang 4-G) diskutiert, sofern „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotential vorliegt. „Niedriges“ Verzerrungspotential wird per se als irrelevantes Verzerrungspotential eingestuft.

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.

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.

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 der randomisierten Studien erfolgt wie gewünscht analog den Anforderungen des CONSORT-Statements. Dabei werden die Items 3a, 4a, 4b, 5, 6a, 13a, 14a und die Studiendauer in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 dargestellt; im Anhang 4-F werden alle Items 2b bis 14 komplett dargestellt.

Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien zum Einsatz von Retigabin (Trobalt®) in der Epilepsitherapie werden aus den oben dargelegten Gründen nicht dargestellt und für den Beleg eines Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

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 umfasst die Angaben zur Demographie:

- Alter
- Erkrankungsdauer / Zeit seit Diagnosestellung
- Geschlecht
- Anfallsfrequenz (Anzahl fokaler Anfälle/28 Tage als Mittelwert und Median)
- Anteil der Patienten mit 1/2/3 Antiepileptika in Komedikation

Berichtete Endpunkte:

- 50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase (mit fixer Dosierung)
Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da die Häufigkeit des entscheidenden Krankheitssymptoms betreffend. Primärer Endpunkt für die europäische Zulassung von Retigabin (Trobalt®) mit Definition des maßgeblichen Beobachtungszeitraumes durch die EMA.
- Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase (mit fixer Dosierung)
Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da die Häufigkeit des entscheidenden Krankheitssymptoms betreffend. Dabei beschreibt Anfallsfreiheit die Abwesenheit des entscheidenden Krankheitssymptoms (die zugrundeliegende erhöhte neuronale Erregbarkeit ist dadurch allerdings nicht zwingend normalisiert, so dass nicht von „Heilung“ gesprochen werden kann). Sekundärer Endpunkt für die europäische Zulassung von Trobalt® mit Definition des maßgeblichen Beobachtungszeitraumes durch die EMA. Aus der Lebensqualitätsforschung ist bekannt, dass Anfallsfreiheit die Lebensqualität der Patienten deutlich steigert (¹¹Birbeck et al. 2002; ¹²Leidy et al. 1999).
- 50%-Responder-Rate über die gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Aufdosierungs- und Erhaltungsphase)
Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da die Häufigkeit des entscheidenden Krankheitssymptoms betreffend. Ko-primärer Endpunkt für die europäische Zulassung von Trobalt® durch die EMA, dabei Definition des maßgeblichen Beobachtungszeitraumes nach Kriterien der EMA.
- Anfallsfreiheit über die gesamte doppelblinde Behandlungsphase (Aufdosierungs- und Erhaltungsphase)
Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da die Häufigkeit des entscheidenden Krankheitssymptoms betreffend. Dabei beschreibt Anfallsfreiheit die Abwesenheit des entscheidenden Krankheitssymptoms. Sekundärer Endpunkt für die Zulassung von Trobalt®, dabei Definition des maßgeblichen Beobachtungszeitraumes nach Kriterien der FDA. Aus der Lebensqualitätsforschung ist bekannt, dass Anfallsfreiheit die Lebensqualität der Patienten deutlich steigert (¹²Leidy et al. 1999; ¹¹Birbeck et al. 2002).
- Clinical Global Impression (CGI) Scale (¹³Guy 1976) Improvement Score (7-Punkte-Skala zwischen „sehr stark verbessert“ und „sehr stark verschlechtert“)
Begründung der Patientenrelevanz: Die Skala ermöglicht eine grobe Schätzung der therapiebedingten Änderung des Krankheitszustandes durch den Arzt und ist somit ein Maß für die Relevanz der Änderung. Aus diesem Grund fordern die Zulassungsbehörden bei verschiedenen Krankheitsbildern diese Skala. Die Skala ist allgemein gut validiert (¹⁴Collegium Internationale Psychiatria Sclorum 2005). Eine Publikation spezifisch zur Validierung in der Epilepsie konnte nicht gefunden werden.

- Patient Global Impression (PGI) Score (¹³Guy 1976)
Begründung der Patientenrelevanz: Die Skala ermöglicht eine grobe Schätzung der therapiebedingten Änderung des Krankheitszustandes durch den Patienten und ist somit ein Maß für die Relevanz der Änderung. Eine Publikation spezifisch zur Validierung in der Epilepsie konnte nicht gefunden werden.
- Lebensqualität
Es wurde der in der Lebensqualitätsforschung meistverwendete Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31-P) verwendet, der gut validiert ist (¹⁵Devinsky et al. 1995; ¹⁶Cramer et al. 1996; ¹⁷Cramer et al. 1998).
Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant.
- Anteil der Patienten, die die Studie wegen Nebenwirkungen abbrechen
Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da dies ein Maß für die Verträglichkeit des jeweiligen Antiepileptikums ist.
- Anteil der Patienten, die die Studie aus jedwedem Grund abbrechen
Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt, unmittelbar patientenrelevant, da dies ein Maß für die Verträglichkeit des jeweiligen Antiepileptikums ist.
- Rate der Patienten, die eine der im folgenden aufgelisteten fünf spezifischen Nebenwirkungen erlitten haben:
 - Koordinationsstörungen (Ataxia)
 - Übelkeit (Nausea)
 - Schwindel (Dizziness)
 - Erschöpfung (Fatigue)
 - Müdigkeit (Somnolence)*Begründung der Patientenrelevanz:* Diese fünf spezifischen unerwünschten Ereignisse wurden von der Cochrane Collaboration als von besonderer Bedeutung in der Beurteilung der Verträglichkeit von Antiepileptika identifiziert (⁸David W Chadwick 2005).

Insgesamt wurden keine Surrogatendpunkte für die Beurteilung des Nutzens oder Zusatznutzenes herangezogen.

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 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 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) 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.

Studienübergreifende Meta-Analysen für randomisierte klinische Studien wurden sowohl für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Lacosamid) jeweils im Vergleich zu Placebo durchgeführt. Die Ergebnisse werden sowohl getrennt für die jeweiligen Dosierungen aufgeführt („dosisspezifische direkte Meta-

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.

Analysen“) als auch pro Studie dosisübergreifend zusammengefasst („direkte Meta-Analysen über die gepoolten Dosierungen“).

Ergebnisse zu dichotomen Endpunkten werden mittels Odds Ratios und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen angegeben. Kontinuierliche Endpunkte werden – sofern geeignete validierte Relevanzschwellen vorliegen - durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95% Konfidenzintervallen) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Lacosamid) jeweils im Vergleich zu Placebo zusammengefasst. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen werden die Ergebnisse anstatt der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges‘ g (und dessen 95% Konfidenzintervall) als Schätzer für die Effektstärke (im Folgenden auch als Effect Size bezeichnet) dargestellt

Die Meta-Analysen wurden sowohl nach den Methodiken von Mantel-Haenszel (feste Effekte) als auch nach DerSimonian & Laird (zufällige Effekte) durchgeführt und präsentiert. Als Software wurde R, Version 2.12.1, ([The R Foundation for Statistical Computing](http://www.R-project.org/)) verwendet (Paket „meta“). Im Falle von null Events wird 0,5 als Kontinuitätskorrektur für die betreffenden Zellen hinzuaddiert. Für die graphische Darstellung der Ergebnisse (forest plots) wurde ebenfalls das Paket „meta“ in R genutzt.

Das Vorliegen statistischer Heterogenität wurde anhand der I^2 -Statistik beurteilt. Ein I^2 von $\leq 50\%$ wurde dabei als gering, $> 50-75\%$ als mäßig und $\geq 75\%$ als stark heterogen interpretiert (¹⁸Higgins et al. 2003).

Für die Diskussion und Einschätzung des Nutzens werden primär die Meta-Analysen mit zufälligen Effekten herangezogen. Die Angabe der Modelle mit festen Effekten dient hauptsächlich zur Einschätzung des Einflusses der Variabilität zwischen den Studien auf die Effektschätzungen der Modelle mit zufälligen Effekten. In den Fällen, in denen entweder die Modelle mit zufälligen Effekten nicht konvergieren oder für die nur eine Studie zur Bewertung herangezogen werden kann, dienen die Modelle mit festen Effekten zur Beurteilung der Konsistenz zwischen den direkten und den indirekten Meta-Analysen. Dieses Vorgehen wird für alle Fälle außer bei hoher Modell-Heterogenität angewandt.

Bei starker Heterogenität wird diskutiert, inwiefern überhaupt oder ggf. nur für eine Teilmenge der Studien eine Meta-Analyse interpretiert werden kann. In diesen Fällen werden Effektmodifikatoren diskutiert und möglicherweise identifiziert und durch geeignete Methoden (z.B. Subgruppenanalysen) analysiert und identifiziert.

Sofern für bestimmte Endpunkte unterschiedliche Operationalisierungen vorhanden sind, wird in der bzw. den Meta-Analysen die zusammenfassende Schätzung des Behandlungseffektes für die Operationalisierung mit dem geringsten Verzerrungspotential vorgelegt. Diese ist im Vergleich zu höheren Verzerrungspotentialen als konservativ und belastbarer anzusehen, weshalb die Beurteilung des Nutzens in solchen Fällen im Rahmen dieser Nutzenbewertung auch auf diese Evidenz beschränkt werden kann.

Grafisch werden die Ergebnisse der Meta-Analysen (Odds Ratios bzw. Mittelwertdifferenzen / Effect Sizes und 95% Konfidenzintervalle) mittels Forest Plots dargestellt, aus denen sowohl die Einzelergebnisse der Studien (dosispezifisch und dosisübergreifend) als auch die jeweiligen gepoolten Schätzer (mit festen und zufälligen Effekten) abzulesen sind.

Untersuchungen hinsichtlich eventueller Verzerrungen durch Publikationsbias mittels Funnel-Plot-Darstellungen wurden angesichts der zu erwartenden geringen Anzahl von Studien (jeweils für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichsmedikation) und der damit höchstwahrscheinlich vollständig vorliegenden relevanten Evidenz nicht als notwendig erachtet. Finden alle relevanten Studien des zu bewertenden Arzneimittels (Retigabin), die im Anwendungsgebiet durchgeführt wurden, Eingang in die Analyse, besteht dazu auch keine Notwendigkeit. Da auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Lacosamid davon ausgegangen werden kann, dass alle identifizierbaren Placebo-kontrollierten Studien innerhalb des Anwendungsgebietes einbezogen werden können, wird das Vorliegen von Publikationsbias hier weder angenommen noch kann es sinnvoll geprüft werden.

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.

Es ist zu erwarten, dass alle Studien, die in die Meta-Analysen einfließen werden, vom Evidenzgrad einheitlich RCT sind, so dass bezüglich des Evidenzgrades keine Sensitivitätsanalysen notwendig werden.

Wenn sich Studien bezüglich der Studienqualität oder relevanter Faktoren der Studiendurchführung (bewertet anhand des PIKOT-Schemas) unterscheiden, wird basierend auf medizinischen Kriterien oder ggf. der Heterogenität in der Meta-Analyse entschieden, ob Sensitivitätsanalysen durch Unterteilung des Studienpools durchgeführt werden. Bei hoher Heterogenität ($I^2 \geq 75\%$) ist in der Regel eine Meta-Analyse nicht mehr sinnvoll interpretierbar, so dass in diesen Fällen Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

Falls in Meta-Analysen Endpunkte mit unterschiedlichem Verzerrungspotential zusammengefasst werden, so wird bei Vorliegen von hoher Heterogenität auf jeden Fall der Faktor „Verzerrungspotential“ im Sinne einer Sensitivitätsanalyse einbezogen. Bei moderater Heterogenität wird dieses Vorgehen für den Einzelfall diskutiert.

A priori sind keine weiteren Sensitivitätsanalysen geplant.

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.

Spezifika der Behandlung werden in den direkten Meta-Analysen insofern untersucht, indem pro Endpunkt nicht nur die dosisübergreifenden, sondern auch jeweils die dosisspezifischen Effektschätzer dargestellt werden.

Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.

Konkret werden keine Subgruppen bezüglich des Geschlechts, des Alters oder der Typisierung der epileptischen Anfälle geplant. Wie auch im Bewertungsbericht der EMA (¹⁹European Medicines Agency 2011) dargestellt, sind die PK/PD-Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten irrelevant, da die Aufdosierung von Retigabin basierend auf dem Ansprechen der Patienten und der Verträglichkeit ohnehin individuell erfolgt (also auch spezifisch für das Geschlecht des jeweiligen Patienten), so dass diesbezüglich kein Hinweis auf die Notwendigkeit von Subgruppenanalysen bestehen bleibt.

Spezifische Untersuchungen zu älteren Patienten wurden im Zulassungsdossier nicht vorgelegt und innerhalb des verbleibenden Altersbereichs für erwachsenen Patienten (d.h. ohne Berücksichtigung älterer Patienten, also im Altersbereich von 18 bis 65 Jahre) sind Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht zu erwarten. Deshalb werden Sensitivitätsanalysen bezüglich des Alters ebenfalls nicht als sinnvoll erachtet und deshalb nicht durchgeführt.

Auch bezüglich der Art epileptischer Anfälle gibt die Indikation des zu bewertenden Arzneimittels einen ganz bestimmten und klinisch definierten Rahmen vor (fokale Anfälle), so dass Sensitivitätsanalysen bezüglich des Anfallstyps ebenfalls nicht geplant werden.

Der Endpunkt „50% Responder Rate“ für die Anfallshäufigkeit kommt in Betracht, da der Trennpunkt von 50% im Sinne von Sensitivitätsanalysen verändert werden könnte. Er beschreibt die Rate der Patienten aus einer Analysepopulation, deren Anfallsfrequenz in der relevanten Auswertungsperiode um 50% oder mehr im Vergleich zur Anfallsfrequenz in der Baselineperiode gesunken ist. Dieser Trennpunkt von 50% wurde gewählt, da er patientenrelevant ist und von der internationalen Fachwelt und den Zulassungsbehörden seit längerem anerkannt ist und deshalb in den Zulassungsverfahren als primärer Endpunkt berücksichtigt wurde. Damit ergibt sich gleichzeitig die Möglichkeit des Vergleichs über unterschiedliche Substanzen hinweg, die andernfalls nicht per se gegeben sein würde. Eine Modifikation dieses Trennpunktes im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wird deshalb nicht vorgenommen.

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 Analyseverfahren 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. Boukhemair, 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.*

Da alle Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Retigabin) bekannt sind, kann ohne Einschränkung davon ausgegangen werden, dass keine Studien für den direkten Vergleich zwischen Retigabin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lacosamid) existieren. Aus diesem Grund wird ein indirekter Vergleich durchgeführt.

In den jeweiligen Modellen der indirekten Vergleiche werden zunächst pro Endpunkt Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel versus Placebo, für die zweckmäßige Vergleichstherapie versus Placebo sowie die Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie angegeben. Für diese Schätzungen wird von der jeweiligen Dosis abstrahiert, d.h. es wird pro Studie ein über die in den jeweiligen Studien vorhandenen Dosierungen gepoolter Effektschätzer im Vergleich zu Placebo angegeben. Diese indirekten Meta-Analysen werden im Ergebnisteil als „dosisunspezifische indirekte Meta-Analysen“ bezeichnet. Es werden dosisunspezifische indirekte Meta-Analysen mit festen und mit zufälligen Effekten vorgelegt.

Zusätzlich werden in weiteren Modellen indirekte Vergleiche getrennt für alle jeweiligen Dosierungen von zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie jeweils versus Placebo sowie im indirekten paarweisen Vergleich aller Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie untereinander angegeben. Diese indirekte Meta-Analyse wird im Dossier auch als „dosispezifische indirekte Metaanalyse“ bezeichnet. Es werden dosispezifische indirekte Meta-Analysen mit festen und mit zufälligen Effekten vorgelegt.

Im Zuge des Beratungsgesprächs über Inhalt und Vollständigkeit des Dossiers gemäß § 10 AM-NutzenV am 03.08.2011 wurde ein Übergang von der Darstellung der Modelle mit festen Effekten hin zu zufälligen Effekten notwendig und folglich ein Übergang von der

bayesianischen zur frequentistischen Methodik, da die Modelle mit zufälligen Effekten im Falle der bayesianischen Analyse nicht konvergierten. Daher finden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs (²⁰Martyn-St.James et al. 2011) der Ersteinreichung des Dossiers vom 10.05.2011 keinen Eingang und werden im Rahmen dieser erneuten Einreichung nicht mehr dargestellt.

Für beide Modelle (mit festen und mit zufälligen Effekten) wird das Programm GenStat Version 14 (speziell Version 14.1.0.5943), VSN International Ltd., eingesetzt.

Für die Modelle mit festen Effekten werden pro Endpunkt logistische Regressionsmodelle gerechnet mit der jeweiligen Anzahl von Patienten mit Erfolgen und der Gesamtzahl der Patienten „unter Risiko“ pro Behandlungsgruppe (stratifiziert nach Studie), um einen festen Studien- und einen festen Behandlungseffekt zu schätzen. Im Falle von Studien mit Placebo als Vergleichsarm wird davon ausgegangen, dass die Placeboarme jeweils die gleiche Behandlung präsentieren. Die angewandte Methodik wird mit Hilfe des „FIT“-Kommandos in GenStat umgesetzt und folgt der Theorie von (²¹Nelder J.A., Wedderburn R.W.M. 1972).

Generalisierte lineare gemischte Modelle (generalized linear mixed models, GLMM) werden für die Modelle mit zufälligen Effekten pro Endpunkt gerechnet. Durch die jeweilige Anzahl von Patienten mit Erfolgen und der Gesamtzahl der Patienten „unter Risiko“ pro Behandlungsgruppe (stratifiziert nach Studie), wird jeweils ein fester Studien- und ein fester Behandlungseffekt geschätzt und zusätzlich ein zufälliger Interaktionsterm Studie×Behandlungsgruppe. Im Falle von Studien mit Placebo als Vergleichsarm wird davon ausgegangen, dass die Placeboarme jeweils die gleiche Behandlung präsentieren. Die angewandte Methodik wird mit Hilfe des „GLMM“-Kommandos in GenStat umgesetzt und folgt der Theorie von (²²Schall R. 1991).

Die zugehörigen GenStat Programmcodes sind an entsprechender Stelle in Modul 5 abgelegt.

Das Vorliegen etwaiger Inkonsistenzen zwischen den Ergebnissen der direkten Meta-Analysen und der indirekten Meta-Analysen wurde untersucht, indem die jeweiligen Schätzer der aktiven Substanzen gegenüber Placebo von direkter und indirekter Meta-Analyse miteinander verglichen wurden (jeweils zwischen gleichartigen Modellen, d.h. jeweils zwischen den Modellen mit zufälligen bzw. mit festen Effekten). Liegt das Odds Ratio der indirekten Meta-Analyse nicht innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls der direkten Meta-Analyse wird von vorliegender Inkonsistenz ausgegangen.

Prinzipiell ist dabei zu beachten, dass wegen der unterschiedlichen Schätzverfahren die Punkt- und Intervallschätzer für die direkten Vergleiche Retigabin versus Placebo und Lacosamid versus Placebo zwischen den direkten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) und den direkten Vergleichen der indirekten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) nicht per se exakt übereinstimmen müssen.

Beim Vergleich der Schätzungen der jeweiligen Modelle mit festen Effekten ist der Unterschied derjenige, dass in den direkten Meta-Analysen Schätzungen mit Mantel-Haenszel-Gewichten genutzt werden (entsprechend der beschriebenen Methodik für diese

direkten Meta-Analysen mit festen Effekten, die allgemein anerkannter Standard sind), während in den Modellen mit festen Effekten für die indirekten Meta-Analysen auch für die Schätzer der direkten Vergleiche (Retigabin bzw. Lacosamide jeweils versus Placebo) Inverse-Varianz-Gewichte benutzt werden. Ausserdem bestehen Unterschiede in den Schätzverfahren, die zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können. Diese bestehen darin, dass in den direkten Meta-Analysen nicht-iterative Maximum-Likelihoodschätzer eingesetzt werden, während in den direkten Schätzungen der indirekten Meta-Analysen (verallgemeinerte gemischte lineare Modelle oder „generalized linear mixed models (GLMM)“ entsprechend der Methodenbeschreibung) iterative REML-Schätzverfahren (restricted maximum likelihood-Schätzverfahren) genutzt werden. Durch diese beiden generellen Unterschiede sind also geringfügige Abweichungen zu erklären, die bei der Konsistenzprüfung berücksichtigt und dementsprechend interpretiert werden sollten. Aus der Größe dieser Abweichungen kann die Relevanz für die Interpretation geschlossen und beurteilt werden, ob der wegen der *dosisspezifischen indirekten Meta-Analyse mit zufälligen Effekten* notwendig gewordene Modellübergang (aufgrund einer erweiterten Netzwerkstruktur im Gegensatz zum „einfachen“ indirekten Vergleich) hier zu Problemen geführt hat.

Für die analogen Vergleiche zwischen den jeweiligen Modellen mit zufälligen Effekten bestehen die Unterschiede in den Schätzverfahren, die zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können, darin, dass in den direkten Meta-Analysen mit zufälligen Effekten (DerSimonian-Laird-Methode) nicht-iterative Maximum-Likelihoodschätzer eingesetzt werden, während in den direkten Schätzungen der indirekten Meta-Analysen (verallgemeinerte gemischte lineare Modelle oder „generalized linear mixed models (GLMM)“ entsprechend der Methodenbeschreibung) iterative REML-Schätzverfahren (restricted maximum likelihood-Schätzverfahren) genutzt werden. In beiden Modellen werden die Schätzungen mittels inverser Varianz-Gewichtung vorgenommen, so dass hierbei diesbezüglich kein Unterschied besteht.

In den indirekten Meta-Analysen wird keine eigenständige statistische Heterogenitätsprüfung vorgenommen. Stattdessen werden die Heterogenitätsschätzungen (I^2) aus den jeweiligen direkten Meta-Analysen zur Beurteilung der Heterogenität der gepoolten Analysen der jeweiligen (direkten) Vergleiche des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Modellen der indirekten Meta-Analysen herangezogen.

Außerdem werden in den gepoolten und dosisspezifischen Modellen die Schätzungen der Varianzkomponenten des zufälligen Faktors in den indirekten Meta-Analysen mit zufälligen Effekten angegeben. Falls diese Varianzkomponente identisch Null ist, liegt demnach keine Rechtfertigung für ein Modell mit zufälligen Effekten vor und die zugehörigen Schätzungen sind dann ohnehin für die Modelle mit festen und zufälligen Effekten identisch. In solchen Fällen werden dann auch nur die Ergebnisse der Modelle mit festen Effekten präsentiert.

Primär werden für die indirekten Meta-Analysen die Schätzer aus den Modellen mit zufälligen Effekten interpretiert und diskutiert, sofern diese gewonnen werden können. In den o.g. Fällen, in denen wegen fehlender Varianz zwischen den Studien die Schätzer für feste und zufällige Effekte identisch sind, geht die Interpretation entsprechend nur auf die Schätzungen des Modells mit festen Effekten ein, wobei dies dann nicht bedeutet, dass sich dadurch die prinzipielle Auffassung über das zu wählende Modell ändert, sondern es hat sich

in diesen Fällen lediglich gezeigt, dass keine zufällige Modellkomponente erforderlich ist. Dieses Vorgehen wird für alle Fälle, außer bei hoher Modell-Heterogenität angewandt.

Bei hoher Heterogenität aus den direkten Meta-Analysen sollte das metaanalytische Effektmaß nicht interpretiert werden. In solchen Fällen wird durch Bildung von Untergruppen der betrachteten Studien versucht, Teil-Modelle mit dann geringerer Heterogenität zu identifizieren, die dann wiederum interpretierbar sind. Wie bei Vorliegen solcher Faktoren die Gesamtevidenz zu bewerten ist, wird basierend auf dem oder den Faktoren, die die Untergruppen definieren, diskutiert.

Es wird erwartet, dass alle Studien, die in die indirekten Meta-Analysen einfließen, vom Evidenzgrad einheitlich RCT sind, so dass bezüglich des Evidenzgrades keine Sensitivitätsanalysen notwendig werden.

Wenn sich Studien bezüglich der Studienqualität oder relevanter Faktoren der Studiendurchführung (bewertet anhand des PIKOT-Schemas) unterscheiden, wird basierend auf medizinischen Kriterien oder ggf. der Heterogenität in der Meta-Analyse entschieden, ob Sensitivitätsanalysen durch Unterteilung des Studienpools durchgeführt werden. Bei hoher Heterogenität ist in der Regel eine Meta-Analyse nicht mehr sinnvoll interpretierbar, so dass in diesen Fällen Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

Falls in Meta-Analysen Endpunkte mit unterschiedlichem Verzerrungspotential zusammengefasst werden, so wird bei Vorliegen von hoher Heterogenität auf jeden Fall der Faktor „Verzerrungspotential“ im Sinne einer Sensitivitätsanalyse einbezogen. Bei moderater Heterogenität wird dieses Vorgehen für den Einzelfall diskutiert.

A priori sind darüber hinaus keine weiteren Sensitivitätsanalysen geplant.

Alle dargestellten Effektschätzer sind als Odds Ratios angegeben. Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Retigabin vs. Lacosamid (bzw. Retigabin vs. Placebo oder Lacosamid vs. Placebo für die direkten Vergleiche in der indirekten Meta-Analyse), unabhängig davon, ob der jeweilige Endpunkt einen Behandlungserfolg (z.B. Responder-Rate) oder –misserfolg (z.B. Rate der Studienabbrecher) darstellt. In allen Fällen gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ eines Ereignisses, sei es in der Erhöhung der Rate der Anfallsfreiheit oder der Studienabbrecher.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs des zu bewertenden Arzneimittels (Retigabin) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ebenso des jeweiligen direkten Vergleichs gegenüber Placebo) werden zur besseren Interpretation grafisch gegenübergestellt. Diese Grafiken (forest plots) werden mit dem Statistikprogramm „Comprehensive Meta Analysis“ (Biostat™, USA), Version 2.2.064, erstellt, indem die Schätzungen der erwähnten Modellierungen (mit GenStat) unverändert dort eingegeben und lediglich grafisch dargestellt werden (keinerlei Berechnungen in dieser Software).

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 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VRX-RET-E22-200/201	ja	abgeschlossen	24 Wochen	3 unterschiedliche Titrationsregime mit Retigabin bis max. 400mg/d / max. 1200mg/d / max. 2400mg/d (jeweils Gabe nur 2x täglich)
VRX-RET-E22-202	ja	abgeschlossen	15 Wochen	Add-on-Therapie zu 4 unterschiedlichen Monotherapien, (Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Topiramal) mit Retigabin bis max. 1600 (jeweils Gabe 2 oder 3x täglich)
3065A1-214	nein	abgeschlossen	7 Wochen (+ 3 Wochen Ausschleichen für Patienten, die nicht in die offene Nachverfolgungsstudie (216) eintreten wollten.)	Placebo 3 unterschiedliche Titrationsregime mit Retigabin bis max. 1200mg/d
3065A1-205	ja	abgeschlossen	24 Wochen (+ 5 Wochen Interim-Phase vor Extensionsstudie)	Placebo Retigabin 600mg/d Retigabin 900mg/d Retigabin 1200mg/d
VRX-RET-E22-301	ja	abgeschlossen	26 Wochen (+ 6 Wochen Transition-Phase vor Extensionsstudie)	Placebo Retigabin 1200mg/d
VRX-RET-E22-302	ja	abgeschlossen	24 Wochen (+ 4 Wochen Transition-Phase vor Extensionsstudie)	Placebo Retigabin 600mg/d Retigabin 900mg/d

Es laufen derzeit keine randomisierten Studien mit Retigabin in der zugelassenen Indikation.

Es wurden keine randomisierten Studien mit einer iv-Formulierung durchgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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.

Der Studienstatus ist abgebildet zum 5.10.2011.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VRX-RET-E22-200/201	Randomisierter Vergleich dreier Aufdosierungsschemata bei Patienten → vergleichende Wirksamkeits-Beurteilung nicht möglich für zugelassene Anwendung, zudem abweichend von der Zulassung 2xtägliche Gabe und Maximaldosis in einem Arm 2400mg/d.
VRX-RET-E22-202	Randomisierter Vergleich von Retigabin (BID oder TID bis zu 1600 mg/Tag) als Zusatztherapie zu jeweils einer bestimmten Antiepileptika-Monotherapie (Valproinsäure, Carbamazepin, Phenytoin oder Topiramate) → vergleichende Wirksamkeits-Beurteilung wegen fehlender Placebo-Kontrolle nicht möglich für zugelassene Anwendung, zudem abweichend von der Zulassung z.T. 2xtägliche Gabe mit bis zu 1600mg/d
3065A1-214	Randomisierter Vergleich dreier Aufdosierungsschemata bei Patienten → nur die langsamste Aufdosierung ist zugelassen → vergleichende Wirksamkeits-Beurteilung nicht möglich für zugelassene Anwendung

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.

Es wurde keine bibliographische Recherche zu Retigabin durchgeführt, da die Zulassung noch nicht 12 Monate zurückliegt. Für den späteren indirekten Vergleich wurde eine bibliographische Literaturrecherche sowohl für Retigabin als auch für Lacosamid durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.1).

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 4-3) 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.

Es werden in der Tabelle 4-5 lediglich die abgeschlossenen Studien aus der Suche in Studienregistern aufgeführt, die die Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 erfüllen.

Tabelle 4-5: 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)
VRX-RET-E22-302	Gefunden in: <ul style="list-style-type: none"> clinicaltrials.gov NCT00235755 (²³Valeant Pharmaceuticals North America 2009) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00235755 (²⁴Valeant Pharmaceuticals North America 2010) in beiden Registern keine Studienergebnisse hinterlegt	Ja	n.d.
VRX-RET-E22-301	Gefunden in: <ul style="list-style-type: none"> clinicaltrials.gov NCT00232596 (²⁵Valeant Pharmaceuticals North America 2011) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00232596 (²⁶Valeant Pharmaceuticals North America 2010) in beiden Registern keine Studienergebnisse hinterlegt	Ja	n.d.
In <i>Clinicalstudy results.org</i> wurden für retigabine OR ezogabine OR potiga OR trobalt keine Studien gefunden			
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.			
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

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 4-6: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
3065A1-205	Ja	Ja	Ja (Wyeth)	Ja (²⁷ Valeant Pharmaceutic als 2009) [siehe Modul 5]	nein	Ja (¹ Porter et al. 2007)
VRX-RET-E-22-301	Ja	Ja	Ja (Valeant)	Ja (²⁸ Valeant Pharmaceutic als 2009) [siehe Modul 5]	Ja (clinicaltrials.gov: NCT00232596) (²⁵ Valeant Pharmaceuticals North America 2011)	Ja (² French et al. 2011)
VRX-RET-E-22-302	ja	Ja	Ja (Valeant)	Ja (²⁹ Valeant Pharmaceutic als 2009) [siehe Modul 5]	Ja (clinicaltrials.gov: NCT00235755) (²³ Valeant Pharmaceuticals North America 2009)	Ja (³ Brodie et al. 2010)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n): keine Studien						
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.						

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 4-7: 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
3065A1-205	RCT, doppelblind, parallel	Epilepsiepatienten 16-70 Jahre mit ≥ 4 fokalen Anfällen/Monat mit und ohne sekundäre Generalisierung (Zusatztherapie zu 1- 2 Antiepileptika bei lange bestehender Epilepsie, Vagus- Nerv-Stimulation erlaubt)	Placebo (n=97) Retigabin 600mg/d (n=101) Retigabin 900mg/d (n=95) Retigabin 1200mg/d (n=106) Anmerkung: es sind insgesamt nur 6 Patienten (ca. 1.5%) eingeschlossen worden, die bei Studienbeginn jünger als 18 Jahre waren.	Baseline: 8 Wochen Aufdosierung: 8 Wochen Erhaltungsphase: 8 Wochen	Europa (Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Kroatien, Norwegen, Niederlande, Polen, Portugal, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechien, UK) USA Australien, Neuseeland 6/1999-5/2001	<u>Primärer Endpunkt:</u> mediane Reduktion der monatlichen Anfallsrate während der gesamten doppelblinden Therapiephase gegenüber Baseline (mITT- Population). <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> u.a. 50% Responder-Rate, kategorisierte Responder (z.B. Abnahme um 75- 100%), Clinical Global Improvement Score, Lebensqualität (QOLIE- 31), <i>Anteil der Patienten, die die Studie wegen Nebenwirkungen abbrechen,</i> <i>Anteil der Patienten, die die Studie aus jedwedem Grund abbrechen,</i> <i>Rate der Patienten, die eine von fünf spezifischen Nebenwirkungen (Koordinationsstörungen/ Ataxie, Übelkeit,</i>

						<i>Schwindel, Erschöpfung, Müdigkeit) erlitten haben.</i>
VRX-RET-E-22-301	RCT, doppelblind, parallel	Epilepsiepatienten 18-75 Jahre mit ≥ 4 fokalen Anfällen/Monat mit und ohne sekundäre Generalisierung (Zusatztherapie zu 1-3 Antiepileptika bei lange bestehender Epilepsie, Vagus-Nerv-Stimulation erlaubt))	Placebo (n=152) Retigabin 1200mg/d (n=154) (ein Patient erhielt jedoch keine Studienmedikation)	Baseline: 8 Wochen Aufdosierung: 6 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	USA, Kanada, Mexiko, Argentinien, Brasilien 2/2006-4/2008	<p><u>Ko-Primäre Endpunkte:</u> mediane Reduktion der monatlichen Anfallsrate in der gesamten doppelblinden Therapiephase gegenüber Baseline (FDA-Kriterium, ITT-Population) sowie 50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase gegenüber Baseline (EMA-Kriterium mit EMA-ITT-Population)</p> <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> 50% Responder-Rate in der gesamten doppelblinden Therapiephase gegenüber Baseline (ITT-Population) sowie mediane Reduktion der monatlichen Anfallsrate in der Erhaltungsphase gegenüber Baseline; kategorisierte Responder (z.B. Abnahme um 75-100%), Anteil der Patienten mit Anfallsfreiheit,</p>

						<p>Lebensqualität (QOLIE-31-P),</p> <p><i>Anteil der Patienten, die die Studie wegen Nebenwirkungen abbrechen,</i></p> <p><i>Anteil der Patienten, die die Studie aus jedwedem Grund abbrechen,</i></p> <p><i>Rate der Patienten, die eine von fünf spezifischen Nebenwirkungen (Koordinationsstörungen/(Ataxie, Übelkeit, Schwindel, Erschöpfung, Müdigkeit) erlitten haben,</i></p>
VRX-RET-E-22-302	RCT, doppelblind, parallel	Epilepsiepatienten 18-75 Jahre mit ≥ 4 fokalen Anfällen/Monat mit und ohne sekundäre Generalisierung (Zusatztherapie zu 1-3 Antiepileptika bei lange bestehender Epilepsie, Vagus-Nerv-Stimulation erlaubt))	<p>Placebo (n=179)</p> <p>Retigabin 600mg/d (n=181)</p> <p>Retigabin 900mg/d (n=179) (ein Patient erhielt jedoch keine Studienmedikation)</p>	<p>Baseline: 8 Wochen</p> <p>Aufdosierung: 4 Wochen</p> <p>Erhaltungsphase: 12 Wochen</p>	<p>Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Polen, Russland, Tschechien, UK, Ukraine, Ungarn)</p> <p>USA</p> <p>Südafrika, Australien</p> <p>2/2006-4/2008</p>	<p><u>Ko-Primäre Endpunkte:</u></p> <p>mediane Reduktion der monatlichen Anfallsrate in der gesamten doppelblinden Therapiephase gegenüber Baseline (FDA-Kriterium, ITT-Population)</p> <p>sowie</p> <p>50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase gegenüber Baseline (EMA-ITT-Population)</p> <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>50% Responder-Rate in der gesamten doppelblinden Therapiephase gegenüber</p>

	Baseline (ITT-Population) sowie mediane Reduktion der monatlichen Anfallsrate in der Erhaltungsphase gegenüber Baseline; kategorisierte Responder (z.B. Abnahme um 75- 100%), Anteil der Patienten mit Anfallsfreiheit, Lebensqualität (QOLIE- 31-P) <i>Anteil der Patienten, die die Studie wegen Nebenwirkungen abbrechen,</i> <i>Anteil der Patienten, die die Studie aus jedwedem Grund abbrechen,</i> <i>Rate der Patienten, die eine von fünf spezifischen Nebenwirkungen (Koordinationsstörungen/ Ataxie, Übelkeit, Schwindel, Erschöpfung, Müdigkeit) erlitten haben,</i>
--	--

Die kursiv gedruckten Endpunkte sind in den Studienprotokollen der drei Retigabin-Studien nicht prospektiv definiert, werden aber im später aufgeführten direkten und indirekten Vergleich verwendet.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
3065A1-205	1-2 AED + Placebo (orale Tablette)	1-2 AED + Retigabin 600mg/d (orale Tablette)	1-2 AED + Retigabin 900mg/d (orale Tablette)	1-2 AED + Retigabin 1200mg/d (orale Tablette)	<ol style="list-style-type: none"> 8wöchige Baseline-Phase zur prospektiven Erhebung der Anfallsfrequenz. Forcierte Titration über 6 Wochen + 2 Wochen mit ggfs. Herabdosierung um max. 2 x 100mg/d. 8wöchige Erhaltungsphase ohne Möglichkeit der Dosismodifikation. 5wöchige Interim-Phase mit 900mg/d für <u>alle</u> Patienten <i>Entweder</i> Ausschleichen über 3 Wochen <i>oder</i> Übergang in offene Extensionsstudie
VRX-RET-E22-301	1-3 AED + Placebo (orale Tablette)			1-3 AED + Retigabin 1200mg/d (orale Tablette)	<ol style="list-style-type: none"> 8wöchige Baseline-Phase zur prospektiven Erhebung der Anfallsfrequenz. Forcierte Titration über 6 Wochen. 12wöchige Erhaltungsphase mit Möglichkeit zur einmaligen Dosisreduktion um 150mg/d. <i>Entweder</i> Ausschleichen über 3 Wochen <i>oder</i> 6wöchige Aufdosierung zum Übergang in offene Extensionsstudie
VRX-RET-E22-302	1-3 AED + Placebo (orale Tablette)	1-3 AED + Retigabin 600mg/d (orale Tablette)	1-3 AED + Retigabin 900mg/d (orale Tablette)		<ol style="list-style-type: none"> 8wöchige Baseline-Phase zur prospektiven Erhebung der Anfallsfrequenz. Forcierte Titration über 4 Wochen. 12wöchige Erhaltungsphase mit Möglichkeit zur einmaligen Dosisreduktion um 150mg/d. <i>Entweder</i> Ausschleichen über 3 Wochen <i>oder</i> 4wöchige Aufdosierung zum Übergang in offene Extensionsstudie

AED = Anti-Epileptic Drug

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Anzahl rando- misiert	Durch- schnitt- liches Alter (Jahre)	Geschlech- t w / m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig		
				Mediane Anfalls- frequenz zu Baseline / 28 d	Mittlere Krankheits- Dauer (Jahre)	AED- Komedikation (% Pat. mit 1/2/3 AEDs)
3065A1-205						
Placebo	97	34,5	50 / 50	8,5	20,8	34 / 65 / 1
Retigabin 600mg/d	101	36,8	46,5 / 53,5	8,5	21,2	26 / 72 / 2
Retigabin 900mg/d	95	37,0	49,5 / 50,5	7,9	19,7	27 / 73 / 0
Retigabin 1200mg/d	106	38,3	48,1 / 51,9	10,4	20,1	29 / 70 / 1
VRX-RET-E22-301						
Placebo	152	36,7	53 / 47	11,3	23,1	14 / 46 / 40
Retigabin 1200mg/d	154	37,7	56 / 44	12,1	23,7	21 / 52 / 28
VRX-RET-E22-302						
Placebo	179	37,7	50 / 50	9,3	22,8	22 / 49 / 29
Retigabin 600mg/d	181	37,5	58 / 42	9,5	22,5	27 / 42 / 31
Retigabin 900mg/d	179	37,7	48 / 52	10,3	22,5	20 / 56 / 25

Patientenzahlen in den Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302 beziehen sich auf die Intent-to-treat-Patientenpopulation nach Definition der FDA (alle Patienten, die in der Studie mindestens einmal die Medikation erhalten hatten)

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

Diese drei Zulassungsstudien weisen (v.a. aufgrund der Vorgaben der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA und der europäischen Zulassungsbehörde EMA) ein sehr ähnliches Design auf:

Es handelt sich sämtlich um multizentrische randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudien, in denen die drei verschiedenen Retigabin-Dosierungen 600mg/d, 900mg/d und 1200mg/d gegen Placebo verglichen werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Studie 3065A1-205 (Phase IIB, Dosisfindungsstudie) alle drei Dosierungen in einer einzigen Studie gegen Placebo verglichen, während die beiden von Valeant Pharmaceuticals durchgeführten Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302 nur 600mg/d und 900mg/d (VRX-RET-E22-302) bzw. 1200mg/d (VRX-RET-E22-301) gegen Placebo verglichen.

In allen Studien wurde in einer prospektiven Baseline-Phase über 8 Wochen die durchschnittliche Anfallsfrequenz pro 28 Tage ermittelt, die dann gegen den therapeutischen Effekt unter der Prüfmedikation untersucht wurde. Die Aufdosierung mit gleichen Titrationsschritten dauerte in diesen drei Studien je nach eingesetzten Dosierungen 4-6 Wochen (in der Studie 3065A1-205 mit einer zusätzlichen 2-wöchigen Periode, in der die Dosis maximal zweimal um je 100mg/d reduziert werden konnte). Die Erhaltungsphase dauerte 8 (3065A1-205) bzw. 12 Wochen (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302). In allen drei Studien wurde den Patienten angeboten, an einer offenen Extensionsstudie teilzunehmen.

Die Zielpopulation waren Patienten mit fokalen Anfällen, die trotz Einnahme von 1 bis 2 (3065A1-205) bzw. 1 bis 3 (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) Antiepileptika mindestens 4 fokale Anfälle/28 Tage in der prospektiven Baseline-Phase aufwiesen. Die Demographie dieser Studien zeigte, dass vergleichbar schwer erkrankte Patienten eingeschlossen wurden:

- In alle drei Studien wurden erwachsene Patienten eingeschlossen. Lediglich in der Studie 3065A1-205 war ein sehr geringer Anteil (1,5%) der Patienten zu Studienbeginn 16 oder 17 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag in allen Studien etwa zwischen 35 und 40 Jahre.
- Die Patienten waren in allen Studien durchschnittlich etwa 20 Jahre erkrankt.
- Die mediane Anfallsfrequenz betrug zu Baseline in allen Studienarmen etwa 8-10 Anfälle/28 Tage.
- In allen Studienarmen nahm mehr als die Hälfte der Patienten mindestens 2 Antiepileptika zusätzlich zur Prüfmedikation ein.

In den beiden konfirmatorischen Phase III-Studien (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) kamen zwei unterschiedliche primäre Endpunkte und Vergleichs-Zeiträume zur Anwendung:

1. Für die FDA wurde die mediane Abnahme der Anfallsfrequenz im Vergleich von Baseline und der gesamten Doppelblindphase (also der Aufdosierungs- und Erhaltungsphase) ermittelt.
2. Für die EMA wurde die Responder-Rate (Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Abnahme der Anfallsfrequenz) im Vergleich von Baseline und nur der Erhaltungsphase ermittelt.

Die alternativen Definitionen der Rate der Patienten mit mindestens 50%iger Abnahme der Anfallsfrequenz über die gesamte Doppelblindphase der Studien sowie der Rate der anfallsfreien Patienten in der Erhaltungsphase und in der gesamten Doppelblindphase waren zur Analyse als sekundäre Endpunkte ebenfalls geplant. Aufgrund der bereits im Abschnitt 4.2.2 erläuterten Reduktion auf die Endpunkte bezüglich der Anfallsfrequenz, die anerkannte Relevanzschwellen beinhalten, werden daher die 50%ige Anfallsreduktion und die Anfallsfreiheit als wichtigste Wirksamkeitsendpunkte in den beiden Studienperioden (Erhaltungsphase oder gesamte Doppelblindphase) analysiert.

Studienpopulationen:Studie 3065A1-205:

- **Population der randomisierten Patienten:** Alle Patienten, die randomisiert wurden.
- **Safety Population:** Alle Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation eingenommen haben.
- **mITT-Population:** Alle Patienten mit mindestens einmaliger Einnahme der Studienmedikation und mindestens einer Erhebung der Anfälle in der Baseline-Phase und mindestens einer Erhebung der Anfälle nach der Baseline-Phase.
- **EMA-ITT-Population:** Alle Patienten mit sowohl mindestens einer Einnahme der Studienmedikation als auch mindestens einer Erhebung der Anfälle in der Baseline-Phase und mindestens einer Erhebung der Anfälle in der Erhaltungsphase.

Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302:

- **Population der randomisierten Patienten:** Alle Patienten, die randomisiert wurden.
- **Safety Population:** Alle Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation eingenommen haben.
- **ITT-Population:** Alle Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation eingenommen haben (identisch mit Safety Population)
- **EMA-ITT-Population:** Alle Patienten, die mindestens eine Einnahme der Studienmedikation in der Erhaltungsphase und mindestens eine Erhebung der Anfälle in der Erhaltungsphase auswiesen.

Anmerkung zu den Studienpopulationen im Zusammenhang mit Analysen patientenrelevanter Endpunkte und deren Verzerrungspotential:

Hauptsächlich wegen der zwischen FDA und EMA unterschiedlichen Fokussierung auf bestimmte Studienphasen für die Analyse von Wirksamkeits-Endpunkten wurde es erforderlich, mit mehreren Studienpopulationen zu arbeiten, als dies in der Regel üblich ist. Dabei folgen die Definitionen der Population der randomisierten Patienten, die Safety-Population und die ITT-Population etablierten, üblichen und anerkannten Standards. Auch die Verwendung einer modified- ITT Population (Studie 3065A1-205) stellt keine nennenswerte Abweichung dar, da hier lediglich über die übliche strikte ITT-Definition hinaus die zusätzliche Erhebung des Endpunktes einmal nach der Baseline-Periode gefordert wird. Inwieweit dieses Vorgehen (in einer Studie) das Verzerrungspotential beeinflusst, muß bei der konkreten Bewertung im Rahmen der endpunktspezifischen Verzerrungspotentiale geklärt werden.

Als Population, die schon von der Definition her deutlich vom ITT-Prinzip abweicht, ergab sich die bereits im Zulassungsverfahren und a priori im Studienprotokoll so geplante Notwendigkeit, eine EMA-ITT Population zu definieren. Diese EMA-ITT Population sollte immer dann herangezogen werden, wenn es bei Wirksamkeitsendpunkten um die Beurteilung der Wirksamkeit in der Erhaltungsphase ging, d.h. diese Definition entspricht weitgehend der

praktischen Behandlungssituation im Alltag: Dadurch gab es für Patienten, die bis zu dieser Erhaltungsphase in der Studie verblieben, die Chance, die maximale Wirksamkeit unter einer optimierten Dosis zu beurteilen. Damit ist bereits klar, dass für diesen Zweck ein Fortschreiben eventuell fehlender Werte bezüglich des Endpunktes nicht zielführend ist, da dieses Ergebnis basierend auf der ITT-Population bereits vorliegt, die damit eben eine konservative Beurteilung darstellt.

Basierend auf dieser Definition der EMA-ITT ist also mit einer größeren Anzahl von Patienten zu rechnen, die im EMA-ITT im Vergleich zum klassischen ITT nicht enthalten sind, weil sie diese Studienphase gar nicht erreicht haben. Damit ist die Wahrscheinlichkeit für ein relevantes Verzerrungspotential für alle Endpunkte basierend auf der EMA-ITT deutlich erhöht bzw. zumindest gesondert zu diskutieren. Die EMA-ITT ist von daher bezüglich des jeweiligen Endpunktes näher einer „per Protokoll“ Population als einer ITT-Population, jedoch gilt das eben nicht für das gesamte Studienprotokoll sondern nur für die Kriterien bezüglich des betrachteten Endpunktes, so dass der Begriff „per Protokoll Population“ nicht verwendet werden soll, auch um Verwechslungen mit in den Studienberichten zusätzlich gewählten Populationsdefinitionen zu vermeiden. Analysen basierend auf der „klassischen“ per Protokoll Population werden im gesamten Nutzendossier nicht vorgestellt.

Da die Endpunkte, die diesbezüglich durch die Forderung der EMA analysiert werden sollten, dichotome Endpunkte sind (Responderanalysen), liegt die Möglichkeit nahe, einerseits dem Sinn der EMA-Analysen für eine Wirksamkeitsbeurteilung ausschließlich in der Erhaltungsperiode nachzukommen, jedoch zusätzlich einen konservativen Ansatz entsprechend des intention-to-treat Prinzips zu wählen und als Population die ITT-Population zu grunde zu legen. Für diese Analysen basierend auf der ITT-Population werden alle Patienten, die keine Resultate aus der Erhaltungsphase der Studie beitragen, als Non-Responder gewertet, wodurch diese Analyse konservativ ist und in der Regel nur sehr geringes Verzerrungspotential besitzt.

Diese Art der Analyse ist in der Epilepsie nicht neu und wurde bisher in der Literatur auch als „pragmatische Analyse“ bezeichnet (³⁰Gazzola et al. 2007) wenngleich nicht prospektiv in den Studienprotokollen definiert. Es wird bei den jeweils betroffenen Endpunkten im Folgenden von dieser Benennung kein Gebrauch gemacht, sondern es wird im Abschnitt zur Operationalisierung jeweils verdeutlicht, welche Operationalisierung des Endpunktes gewählt wurde und basierend auf welcher Population (unter Einbeziehung der zuvor genannten Konvention: fehlende Werte werden als Non-Responder gewertet) die Analyse erfolgte.

Die Endpunkte entsprechend dem FDA-Kriterium wurden basierend auf der klassischen ITT-Population ausgewertet.

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 4-10: 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			
3065A1-205	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie 3065A1-205-AU/EU/US:** Es liegen keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotential vor, so dass nach den vorliegenden Kriterien die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie VRX-RET-E22-301:** Es liegen keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotential vor, so dass nach den vorliegenden Kriterien die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie VRX-RET-E22-302:** Es liegen keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotential vor, so dass nach den vorliegenden Kriterien die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet eingestuft werden kann.

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	3065A1-205	VRX-RET-E22-301	VRX-RET-E22-302
50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase	ja	ja	ja
50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblind-Phase	ja	ja	ja
Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase	ja	ja	ja
Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase	ja	ja	ja
Clinical Global Impression (CGI) – Improvement Score	ja	ja	ja
Patient Global Impression (PGI) Score	nein	ja	ja
Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment	nein*	ja	ja
Studienabbrüche wegen Un-erwünschter Ereignisse	ja	ja	ja
Studienabbrüche aus jedwedem Grund	ja	ja	ja
Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)	ja	ja	ja
Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)	ja	ja	ja
Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)	ja	ja	ja
Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)	ja	ja	ja
Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)	ja	ja	ja

* In der Studie 3065A1-205 wurde die Lebensqualität anhand des QOLIE-31 untersucht. Die Daten wurden im Rahmen der Studie nicht weiter analysiert sondern sind ausschließlich als Datenlisting verfügbar.

Die oben genannten Endpunkte wurden in allen drei multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studien erhoben (Ausnahme: PGI und QOLIE-31-P in Studie 3065A1-205), die Grundlage der Zulassung von Retigabin waren. Sie werden deshalb in den folgenden Abschnitten im Überblick beschrieben.

Sämtliche Endpunkte sind unmittelbar patientenrelevant, da sie das Kernsymptom der Erkrankung (epileptische Anfälle) quantifizieren und die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Medikation betreffen.

Trotz der nur geringen Unterschiede im Studiendesign der Studie 3065A1-205 im Vergleich zu den Phase III Studien wurden alle 3 Studien für die Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch die EMA zusammen betrachtet (¹⁹European Medicines Agency 2011). Diesem Vorgehen wurde für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens gefolgt.

4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT

4.3.1.3.1.1 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (EMA-ITT und mITT bzw. ITT) – 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 0). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (EMA-ITT) 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
3065A1-205	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da für die EMA-ITT Population per Definition für diesen Endpunkt ein beträchtlicher Anteil der Patienten aus den ITT Populationen (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) bzw. der mITT Population (Studie 3065A1-205) keinen Eingang in die Analyse finden, kann das Verzerrungspotential nicht als niedrig eingeschätzt werden (Details zur Begründung siehe Anhang 4-G zu den o.g. genannten drei Studien: 3065A1-205, VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302). Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird als relevant eingestuft.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)) 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
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt basierend auf der EMA-Definition des Endpunktes (Ereignisse in der Erhaltungsphase) basierend auf der mITT- bzw. ITT-Population vor (Definition der Studienpopulationen siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Diese Operationalisierung ist damit im Vergleich zur EMA-ITT Analyse dieses Endpunktes deutlich konservativer und wurde aus diesem Grund zusätzlich zu den a priori geplanten Auswertungen durchgeführt.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Studie 3065A1-205 war zudem gering, weil in dieser Studie die mITT-Population nur in einem Patienten (Gruppe Retigabin 600mg/d) von der Safety-Population abwich, d.h. es ist nur dieser eine Patient wegen fehlender Dokumentation der Anfallshäufigkeit von dieser Analyse ausgeschlossen worden. Dies stellt kein relevantes Verzerrungspotential dar. Die ITT-Populationen für die beiden anderen Studien (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) sind identisch mit den jeweiligen Safety-Populationen, so dass dafür ebenfalls kein erhöhtes Verzerrungspotential vorliegt.

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

Grundsätzlich basierte die Quantifizierung der Anfälle und ihrer Häufigkeit auf der Dokumentation der Patienten in einem Tagebuch.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (EMA-ITT)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz in der Erhaltungsphase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) im Vergleich zur Baseline-Phase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) für EMA-ITT Population
VRX-RET-E22-301	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz in der Erhaltungsphase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) im Vergleich zur Baseline-Phase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) für EMA-ITT Population
VRX-RET-E22-302	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz in der Erhaltungsphase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) im Vergleich zur Baseline-Phase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) für EMA-ITT Population

Tabelle 4-15: Operationalisierung von „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (mITT- bzw. ITT Population)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz in der Erhaltungsphase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) im Vergleich zur Baseline-Phase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) für mITT Population
VRX-RET-E22-301	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz in der Erhaltungsphase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) im Vergleich zur Baseline-Phase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) für ITT Population
VRX-RET-E22-302	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz in der Erhaltungsphase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) im Vergleich zur Baseline-Phase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) für ITT Population

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (EMA-ITT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl Responder N (%)				Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600 mg/d	RET 900 mg/d	RET 1200 mg/d	PCB	RET 600 mg/d	RET 900 mg/d	RET 1200 mg/d	RET 600 mg/d vs. PCB	RET 900 mg/d vs. PCB	RET 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	78	83	74	68	20 (26)	23 (28)	30 (41)	28 (41)	1,11 (0,55-2,24)	1,98 (0,99-3,94)	2,03 (1,01-4,09)
VRX-RET-E22-301	137	-	-	119	31 (23)	-	-	66 (55)	-	-	4,26 (2,48-7,30)
VRX-RET-E22-302	164	158	149	-	31 (19)	61 (39)	70 (47)	-	2,70 (1,63-4,47)	3,80 (2,29-6,31)	-

Quelle: CTD Module 2.7.3 Table 12 (S.59) (siehe Modul 5)

Odds Ratios: eigene Berechnungen

Tabelle 4-17: Ergebnisse für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ ((mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl Responder N (%)				Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600 mg/d	RET 900 mg/d	RET 1200 mg/d	PCB	RET 600 mg/d	RET 900 mg/d	RET 1200 mg/d	RET 600 mg/d vs. PCB	RET 900 mg/d vs. PCB	RET 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	96	99	95	106	24 (25)	27 (27)	36 (38)	42 (40)	1,13 (0,59-2,13)	1,83 (0,98-3,41)	1,97 (1,08-3,60)
VRX-RET-E22-301	152	-	-	153	32 (21)	-	-	76 (50)	-	-	3,70 (2,24-6,12)
VRX-RET-E22-302	179	181	178	-	35 (20)	63 (35)	78 (44)		2,20 (1,36-3,55)	3,21 (2,00-5,15)	-

Quelle: CTD Module 2.7.3 Table 14 (S.63) (siehe Modul 5)

Odds Ratios: eigene Berechnungen

Zusammenfassende Beschreibung für „50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase“

- Die Responder-Rate in der Erhaltungsphase (primärer Endpunkt beider Phase-III-Studien mit durch die EMA definierter Zielpopulation, EMA-ITT Population) nimmt mit steigender Dosis zu und erreicht unter 1200mg/d maximal 56%.
- In der (kleineren) 3065A1-205-Studie ist nur die 1200mg/d-Dosierung statistisch signifikant überlegen gegenüber Placebo, in der (größeren) VRX-RET-E22-302-Studie sind auch die 600mg/d- und die 900mg/d-Dosierungen Placebo statistisch signifikant überlegen.
- Diese Aussagen basierend auf dem EMA-ITT gelten in gleicher Weise bezüglich statistischer Signifikanz für die konservativere Auswertung nach dem ITT Prinzip (mITT bzw. ITT Population als Bezugsgröße für die Anzahl der Responder nur innerhalb der Erhaltungsphase). Die Effektstärke ist für diesen konservativen Ansatz jeweils geringer, als für die Analyse basierend auf den EMA-ITT Populationen, wie das auch zu vermuten war. Jedoch ist die Abschwächung gering und bedeutet keine qualitativ andere Aussage bezüglich der Effekte von Retigabin, so dass von einem tatsächlich eher geringen Verzerrungspotential für die EMA-ITT Analyse ausgegangen werden kann (d.h. es kam zu keinem wesentlichen differentiellen Ausschluss von Patienten aus der EMA-ITT Population im Vergleich zur mITT bzw. zu den ITT-Populationen zwischen den Retigabin-Gruppen und den Placebo-Gruppen).

Direkte Meta-Analyse für „50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302))

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Retigabin zu Placebo und einmal gepoolt über alle Retigabin-Dosierungen zu Placebo angegeben.

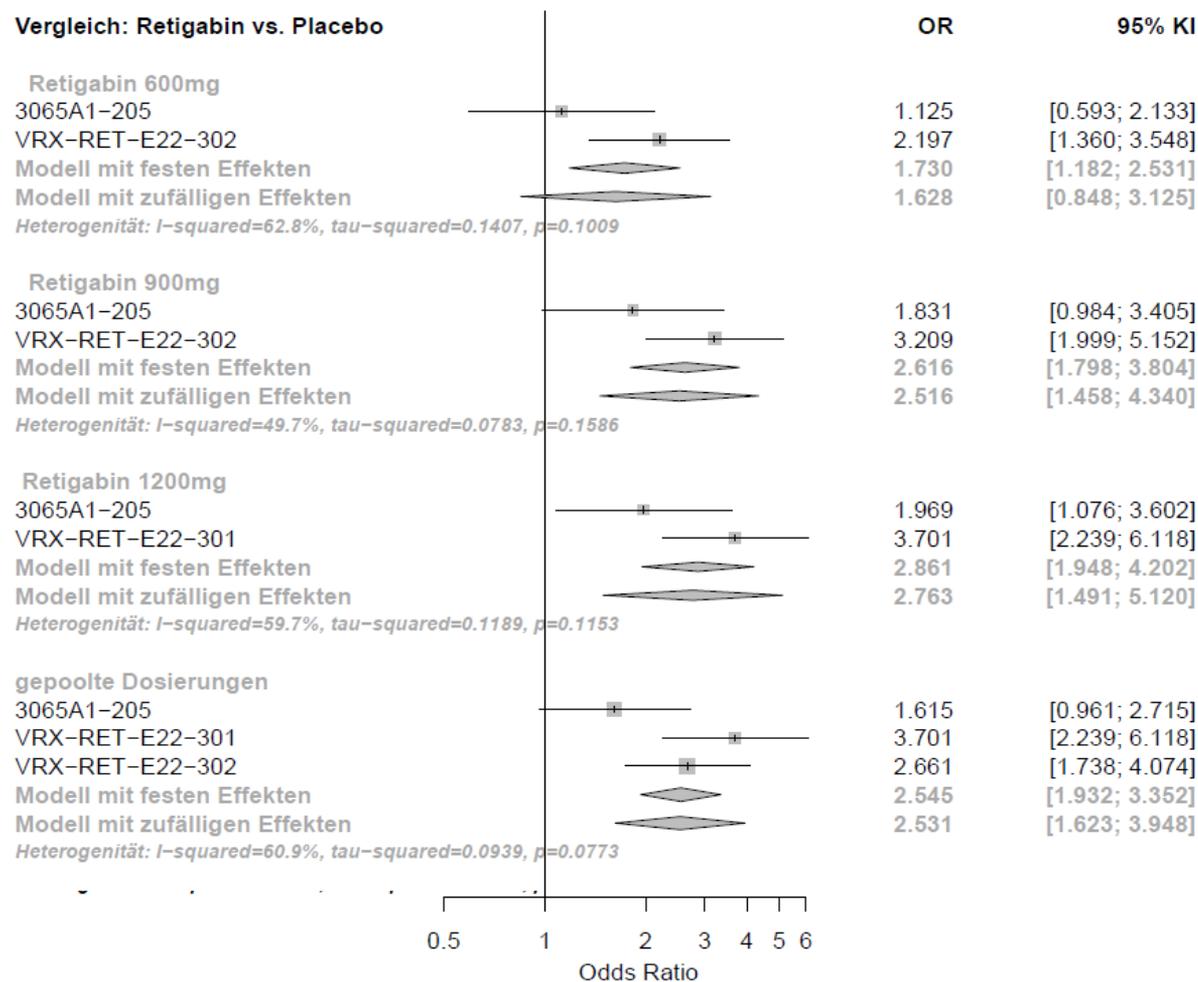
Die Zusammenfassung in den beschriebenen Meta-Analysen erfolgt ausschließlich für die Operationalisierung des Endpunktes „50%- Responder-Rate in der Erhaltungsphase“, die mit geringem Verzerrungspotential bewertet wurde, also basierend auf dem mITT (Studie 3065A1-205) bzw. auf den ITT-Populationen (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302). Dies entspricht dem im Methodenteil des Dossiers beschriebenen Vorgehen, dass bei Vorliegen mehrerer Operationalisierungen eines Endpunktes die Operationalisierung mit dem geringsten Verzerrungspotential herangezogen wird, da diese die größte Aussagesicherheit besitzt. Dieses Vorgehen ist für den hier vorliegenden Endpunkt konservativ.

Zusammenfassend lässt sich in der direkten Metaanalyse erkennen, dass ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt für Retigabin versus Placebo (alle Dosierungen gepoolt) bezüglich des Endpunktes „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (basierend auf den mITT bzw. ITT-Populationen) vorliegt. Für alle Einzeldosierungen außer für die niedrigste Retigabin-Dosierung (600mg/d) ist dieser Effekt im Fall des Modells mit zufälligen Effekten auch zusätzlich auf dem Niveau der Einzeldosierungen deutlich und statistisch signifikant.

Die Heterogenität ist sowohl in den drei dosisspezifischen als auch in der dosisunabhängigen (alle Dosierungen gepoolt) Meta-Analysen mäßig. Die Zusammenfassung der Ergebnisse ist deshalb und wegen der Studiencharakteristika gerechtfertigt. Primär werden die Effektschätzer aus dem Modell mit zufälligen Effekten für die Interpretation herangezogen. Die Ergebnisse sind jedoch bezüglich der Modellwahl robust, da zwischen den Effektschätzern des Modells mit festen im Vergleich zum Modell mit zufälligen Effekten ein nur sehr geringer Unterschied im Punktschätzer besteht. Es sollte ebenfalls angemerkt werden, dass (wiederum sowohl auf jedem Dosis-Niveau als auch für die Gesamtanalyse) die Studie 3065A1-205 die niedrigsten Effekte gegenüber Placebo ausweist; die beiden späteren Zulassungsstudien sind deutlich homogener untereinander und zeigen auch deutlichere Effekte.

Der Operationalisierung dieses Endpunktes folgend (primäre Endpunktdefinition der EMA), werden zwar nur die Anfälle in der Phase der Erhaltungstherapie gezählt. In der vorliegenden Meta-Analyse wird jedoch ein konservativer pragmatischer Ansatz für die Operationalisierung gewählt, um dem ITT-Prinzip exakt zu folgen und das Verzerrungspotential zu minimieren.

Abbildung 4-1: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Insgesamt stellt der deutliche, statistisch signifikante Effekt von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich der 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (basierend auf den mITT- bzw. ITT-Populationen) im Ergebnis dieser Meta-Analyse einen belastbaren Nutzenbeleg für Retigabin dar.

4.3.1.3.1.2 50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) – RCT

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)) 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
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für keine der Studien liegen Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vor.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Studie 3065A1-205 war zudem gering, weil in dieser Studie die mITT-Population nur in einem Patienten (Gruppe Retigabin 600mg/d) von der Safety-Population abwich, d.h. es ist nur dieser eine Patient wegen fehlender Dokumentation der Anfallshäufigkeit von dieser Analyse ausgeschlossen worden. Dies stellt kein relevantes Verzerrungspotential dar. Die ITT-Populationen für die beiden anderen Studien (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) sind identisch mit den jeweiligen Safety-Populationen, so dass dafür ebenfalls kein erhöhtes Verzerrungspotential vorliegt.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblind-Phase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302))

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz in der gesamten Doppelblindphase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) im Vergleich zur Baseline-Phase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) für mITT Population
VRX-RET-E22-301	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz in der gesamten Doppelblindphase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) im Vergleich zur Baseline-Phase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) für ITT Population
VRX-RET-E22-302	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz in der gesamten Doppelblindphase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) im Vergleich zur Baseline-Phase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) für ITT Population

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblind-Phase“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302))

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl Responder N (%)				Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	RET 600mg/d vs. PCB	RET 900mg/d vs. PCB	RET 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	96	99	95	106	15 (16)	23 (23)	30 (32)	35 (33)	1,63 (0,79-3,36)	2,49 (1,24-5,02)	2,66 (1,34-5,27)
VRX-RET-E22-301	152	-	-	153	27 (18)	-	-	68 (44)	-	-	3,70 (2,19-6,26)
VRX-RET-E22-302	179	181	178	-	31 (17)	57 (31)	70 (39)	-	2,19 (1,33-3,61)	3,09 (1,90-5,05)	-

Quelle: CTD Module 2.7.3 Table 18 (S.70) (siehe Modul 5)

Odds Ratios: eigene Berechnungen

Zusammenfassende Beschreibung für „50%-Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302))

- Die 50%-Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase nimmt mit steigender Retigabin-Dosis zu und erreicht unter 1200mg/d maximal 44%.
- In der (kleineren) 3065A1-205-Studie sind die 900mg/d- und 1200mg/d-Dosierungen signifikant überlegen gegenüber Placebo, in der (größeren) VRX-RET-E22-302-Studie ist zusätzlich auch die 600mg/d-Dosierung Placebo signifikant überlegen.

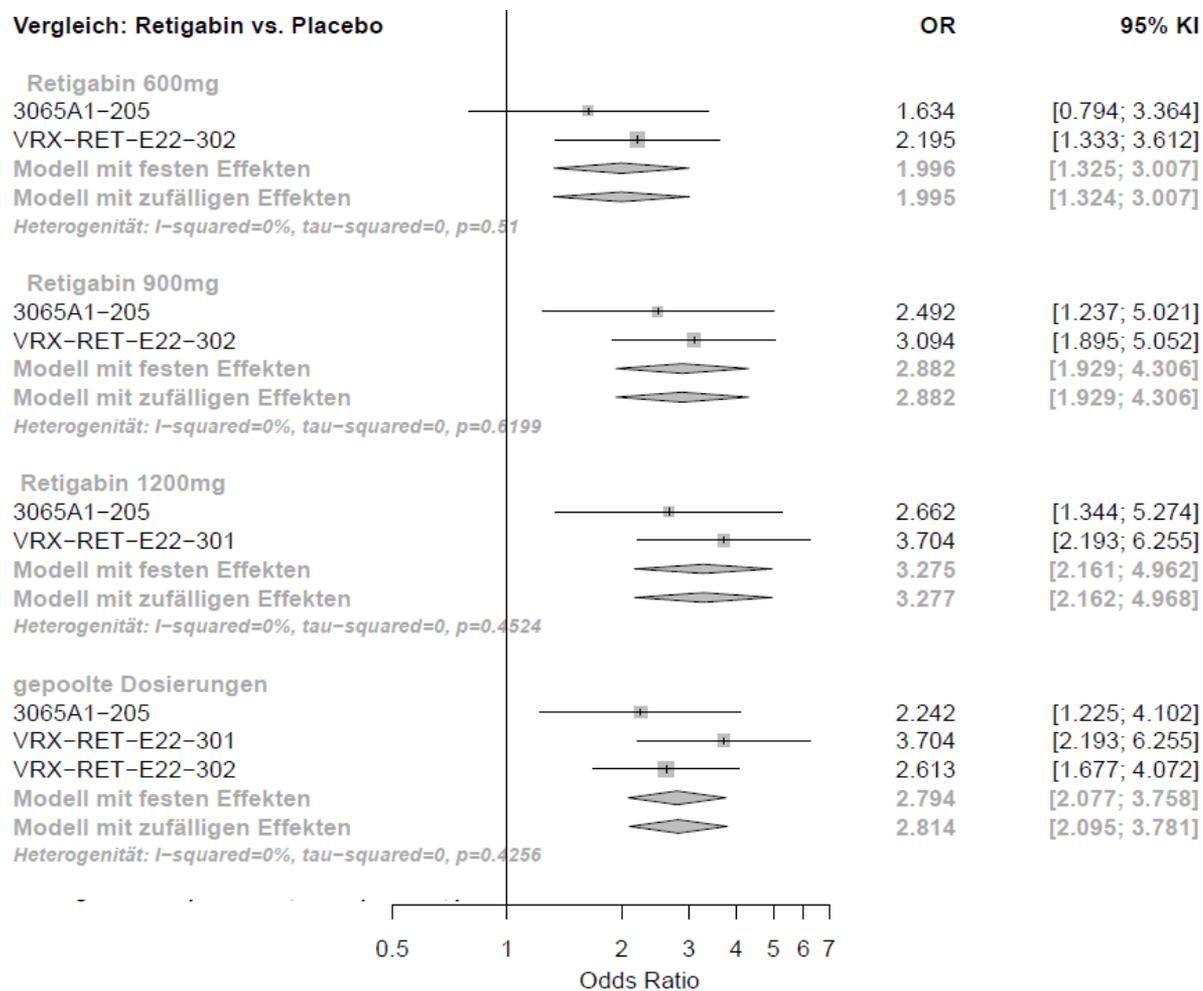
Direkte Meta-Analyse für „50%-Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302))

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Retigabin zu Placebo und einmal gepoolt über alle Retigabin-Dosierungen zu Placebo angegeben.

Zusammenfassend läßt sich erkennen, dass ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt für Retigabin versus Placebo bezüglich des Endpunktes „50% Responder-Rate in der Doppelblindphase“ vorliegt. Dieser Effekt ist zusätzlich auch auf dem Niveau jeder Einzeldosierung deutlich und statistisch signifikant, wobei zusätzlich ein steigender Trend mit steigender Dosis zu beobachten ist.

Die Heterogenität ist sowohl in den drei dosisspezifischen als auch in der dosisunabhängigen (alle Dosierungen gepoolt) Meta-Analyse gering, weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Auch für diesen Endpunkt zeigt sich – wie auch schon für den Endpunkt „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase, siehe 4.3.1.3.1) –, dass (wiederum sowohl auf jedem Dosis-Niveau als auch für die Gesamtanalyse) die Studie 3065A1-205 die niedrigsten Effekte gegenüber Placebo zeigt; die beiden späteren Zulassungsstudien sind untereinander deutlich homogener und zeigen auch deutlichere Effekte. Jedoch sind die studienspezifischen Effekte für diesen Endpunkt im Vergleich zu 4.3.1.3.1 deutlich geringer, was ja auch zu der geringen Heterogenität führt.

Abbildung 4-2: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Der hier analysierte Endpunkt ist prinzipiell der konservativere im Vergleich zur „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“, da die gesamte Studiendauer ab der Randomisierung herangezogen wird; die Analyse-Population ist für die hier vorgelegten Meta-Analysen identisch (mITT bzw. ITT). Insofern trägt es zur weiteren Untermauerung der Belastbarkeit des Endpunktes „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ bei, dass die Effekte für den hier gezeigten konservativeren Ansatz tendentiell sogar noch stärker ausfallen. Es ist also offensichtlich nicht so, dass die Endpunktdefinitionen aus 4.3.1.3.1.1, die nur die Anfallsfrequenz nach Abschluß der Aufdosierungsphase betrachtet, in der die Substanz erst ihre volle Wirkstärke entfalten konnte, systematisch zu einem differentiellen (eventuell die Retigabin-Therapie bevorzugenden) Selektionsbias geführt hätte. Vielmehr ist es offensichtlich in den vorliegenden Studien so, dass sowohl in dem Retigabin- und dem Placebo-Arm einige Patienten nicht in der Erhaltungsphase bezüglich ihrer Anfallsfrequenz beobachtbar waren, dies jedoch zu keiner Verzerrung des Placebo-adjustierten

Behandlungseffektes geführt hat. Insgesamt liegen aber für Placebo die Responder-Raten für den hier beschriebenen Endpunkt unter denen für die „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“, was die Richtigkeit dieser Überlegungen unterstreicht.

Insgesamt stellt der deutliche, statistisch signifikante Effekt von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich der 50% Responder-Rate in der Doppelblindphase (basierend auf der mITT- bzw. ITT Population) im Ergebnis dieser Meta-Analyse einen belastbaren Nutzenbeleg für Retigabin dar.

Dieser Nutzenbeleg unterstützt überzeugend und konsistent den Nutzenbeleg für die „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“.

4.3.1.3.1.3 Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (EMA-ITT und mITT bzw. ITT) – RCT

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (EMA-ITT) 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
3065A1-205	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da für die EMA-ITT Population per Definition für diesen Endpunkt ein beträchtlicher Anteil der Patienten aus der mITT bzw. den ITT Populationen keinen Eingang in die Analyse finden, kann das Verzerrungspotential nicht als niedrig eingeschätzt werden (Details zur Begründung

siehe Anhang 4-G zu den o.g. genannten drei Studien: 3065A1-205, VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302). Das Verzerrungspotential wird als relevant eingestuft.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt basierend auf der EMA-Definition (Ereignisse in der Erhaltungsphase) vor, da dafür die mITT- bzw. ITT Populationen im Nenner zu Grunde gelegt werden.

Dieses Vorgehen ist damit im Vergleich zur EMA-ITT Analyse dieses Endpunktes deutlich konservativer. Das Verzerrungspotenzial der Studie 3065A1-205 war zudem gering, weil in dieser Studie die mITT-Population nur um einen Patienten geringer im Vergleich zur Safety Population war, d.h. es ist nur ein Patient wegen fehlender Dokumentation der Anfallshäufigkeit nach der Baseline-Phase von der Analyse ausgeschlossen worden. Die ITT-Populationen für die beiden anderen Studien (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) sind identisch mit den jeweiligen Safety-Populationen, so dass dafür ebenfalls kein erhöhtes Verzerrungspotential vorliegt.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (EMA-ITT)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Berechnung über die Rate der Patienten der EMA-ITT Population, die für mindestens 8 Wochen ausschließlich anfallsfreie Tage aufwiesen (prospektiv definierter Endpunkt).
VRX-RET-E22-301	Anteil der Patienten mit vollständiger Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase für EMA-ITT Population
VRX-RET-E22-302	Anteil der Patienten mit vollständiger Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase für EMA-ITT Population

Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302))

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Berechnung über die Rate der Patienten der mITT Population, die für mindestens 8 Wochen ausschließlich anfallsfreie Tage aufwiesen (prospektiv definierter Endpunkt).
VRX-RET-E22-301	Anteil der Patienten mit vollständiger Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase für ITT Population
VRX-RET-E22-302	Anteil der Patienten mit vollständiger Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase für ITT Population

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (EMA-ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl anfallsfreier Patienten N (%)				Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	RET 600mg/d vs. PCB	RET 900mg/d vs. PCB	RET 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	78	83	74	68	3 (3,8)	2 (2,4)	4 (5,4)	6 (8,8)	0,62 (0,10-3,80)	1,43 (0,31-6,61)	2,42 (0,58-10,07)
VRX-RET-E22-301	137	-	-	119	2 (1,5)	-	-	9 (7,6)	-	-	5,52 (1,17-26,09)
VRX-RET-E22-302	164	158	149	-	2 (1,2)	5 (3,2)	7 (4,7)	-	2,65 (0,51-13,85)	3,99 (0,82-19,53)	-

Quelle: CTD Module 2.7.3 Table 26 (S.82) (siehe Modul 5)

Odds Ratios: eigene Berechnungen

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl anfallsfreier Patienten N (%)				Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	RET 600mg/d vs. PCB	RET 900mg/d vs. PCB	RET 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	96	99	95	106	3 (3,1)	2 (2,0)	4 (4,2)	6 (5,7)	0,64 (0,10-3,91)	1,36 (0,30-6,26)	1,86 (0,45-7,65)
VRX-RET-E22-301	152	-	-	153	2 (1,3)	-	-	9 (5,9)	-	-	4,69 (0,996-22,07)
VRX-RET-E22-302	179	181	178	-	2 (1,1)	5 (2,8)	7 (3,9)	-	2,51 (0,48-13,13)	3,62 (0,74-17,68)	-

Quelle: CTD Module 2.7.3 Table 26 (S.82) (siehe Modul 5); Zahlen gemäß Operationalisierung in Bezug gesetzt zur mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) Population

Odds Ratios: eigene Berechnungen

Zusammenfassende Beschreibung für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“:

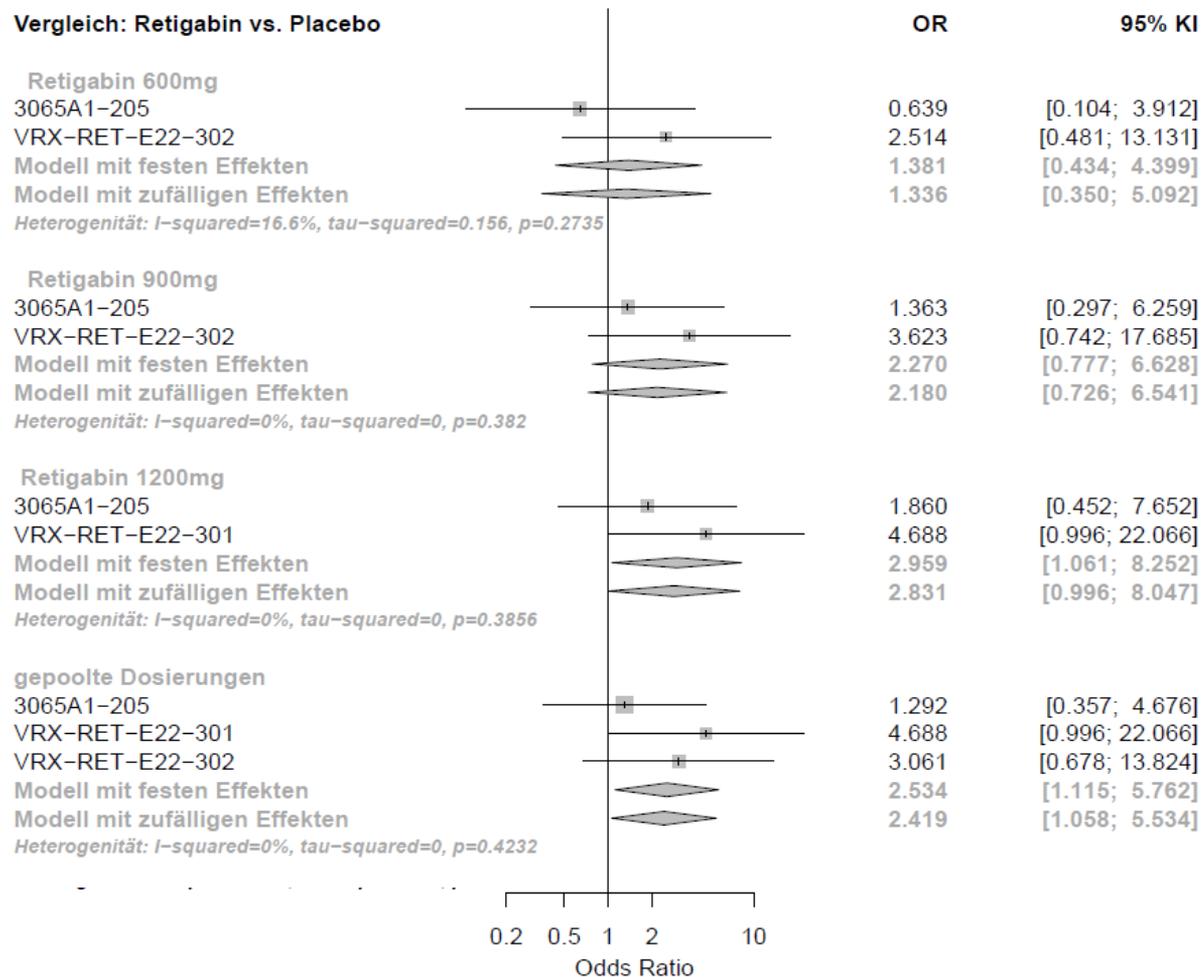
- Das Outcome „Anfallsfreiheit“ hat die höchste Patientenrelevanz, da die Anfallsfreiheit mit einer besonderen Steigerung der Lebensqualität verbunden ist (siehe Abschnitt 4.2.5.2 bei der Diskussion zur Patientenrelevanz der Endpunkte).
- Die Rate vollständig anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (EMA-ITT Population) nimmt mit steigender Dosis zu und erreicht unter 1200mg/d maximal 8,8%. Diese Dosierung erreicht in der Studie VRX-RET-E22-301 trotz der relativen Seltenheit des Ereignisses eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo.
- In der (kleineren) 3065A1-205-Studie ist keine Dosierung gegenüber Placebo statistisch signifikant überlegen, numerisch nimmt die Anfallsfreiheits-Rate mit steigender Dosierung zu.

Direkte Meta-Analyse für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302):

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Retigabin zu Placebo und einmal gepoolt über alle Retigabin-Dosierungen zu Placebo angegeben.

Die Zusammenfassung in den beschriebenen Meta-Analysen erfolgt ausschließlich für die Operationalisierung des Endpunktes „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“, die mit geringem Verzerrungspotential bewertet wurde, also basierend auf dem mITT (Studie 3065A1-205) bzw. auf den ITT-Populationen (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302). Dies entspricht dem Vorgehen wie im Methodenteil des Dossiers beschrieben, dass bei Vorliegen mehrerer Operationalisierungen eines Endpunktes die Operationalisierung mit dem geringsten Verzerrungspotential herangezogen wird, da diese die größte Aussagesicherheit besitzt. Dieses Vorgehen ist für den hier vorliegenden Endpunkt konservativ.

Abbildung 4-3: Forest Plot der direkten Meta-Analyse „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)) für das zu bewertende Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt für Retigabin (alle Dosierungen gepoolt) versus Placebo bezüglich der Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase vorliegt. Dieser Effekt ist auf dem Niveau der Einzeldosierung für keine Dosierung statistisch signifikant, wobei zusätzlich ein geringer positiver Trend mit steigender Dosis zu beobachten ist.

Die Heterogenität ist sowohl in den drei dosisspezifischen als auch in der dosisunabhängigen Meta-Analyse gering, weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden. Lediglich für die Dosierung 1200mg ist nur im Modell mit festen Effekten auch eine statistische Signifikanz gegeben, nicht im Modell

mit zufälligen Effekten, was im vorliegenden Fall bei einem I^2 von 0% jedoch nicht auf die zusätzliche Variabilität zwischen den Studien, sondern auf die unterschiedlichen Gewichtungsfaktoren beider Modelle (Mantel-Haenszel-Gewichte im Modell mit festen Effekten versus Gewichte nach den inversen Varianzen im Modell mit zufälligen Effekten) zurückzuführen sein kann.

Auch für diesen Endpunkt zeigt sich wiederum sowohl auf jedem Dosis-Niveau als auch für die Gesamtanalyse, dass die Studie 3065A1-205 die niedrigsten Effekte gegenüber Placebo aufweist; die beiden späteren Zulassungsstudien sind untereinander deutlich homogener und zeigen auch deutlichere Effekte.

Der Operationalisierung dieses Endpunktes folgend (Definition des sekundären Endpunktes durch die EMA), werden hier nur die Patienten als anfallsfrei gezählt, die in der Phase der Erhaltungstherapie anfallsfrei waren (d.h. Anfälle in der Aufdosierungsphase bleiben hier unberücksichtigt). In diese Meta-Analyse wird jedoch eine konservative Operationalisierung gewählt, um dem ITT-Prinzip zu folgen und das Verzerrungspotential zu minimieren (indem als Bezugsgröße die mITT- bzw. ITT Population herangezogen wird).

Insgesamt stellt der deutliche, statistisch signifikante Effekt von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich der Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (basierend auf der mITT- bzw. ITT Population) im Ergebnis dieser Meta-Analyse einen belastbaren Nutzenbeleg dar.

4.3.1.3.1.4 Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase (mITT bzw. ITT) – RCT

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotentials für „Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT bzw. ITT-Population) 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
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für keine der Studien liegen Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vor.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Studie 3065A1-205 war zudem gering, weil in dieser Studie die mITT-Population nur in einem Patienten (Gruppe Retigabin 600mg/d) von der Safety-Population abwich, d.h. es ist nur dieser eine Patient wegen fehlender Dokumentation der Anfallshäufigkeit von dieser Analyse ausgeschlossen worden. Dies stellt kein relevantes Verzerrungspotential dar. Die ITT-Populationen für die beiden anderen Studien (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) sind identisch mit den Safety-Populationen, so dass dafür ebenfalls kein erhöhtes Verzerrungspotential vorliegt.

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 von „Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302))

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Berechnung über die Rate der Patienten der mITT Population, die für mindestens 8 Wochen ausschließlich anfallsfreie Tage aufwiesen (prospektiv definierter Endpunkt).
VRX-RET-E22-301	Anteil der Patienten mit vollständiger Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase für ITT Population
VRX-RET-E22-302	Anteil der Patienten mit vollständiger Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase für ITT Population

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin versus Placebo

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl anfallsfreier Patienten N (%)				Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	RET 600mg/d vs. PCB	RET 900mg/d vs. PCB	RET 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	96	99	95	106	2 (2,1)	4 (4,0)	4 (4,2)	7 (6,6)	1,98 (0,35-11,06)	2,07 (0,37-11,56)	3,32 (0,67-16,40)
VRX-RET-E22-301	152	-	-	153	0 (0,0)	-	-	3 (2,0)	-	-	7,09 (0,36-138,50)
VRX-RET-E22-302	179	181	178	-	2 (1,1)	0 (0,0)	7 (3,9)	-	0,20 (0,01-4,10)	3,62 (0,74-17,68)	-

Quelle: CTD Module 2.7.3 Table 24 (S.80) (siehe Modul 5)

Odds Ratios: eigene Berechnungen

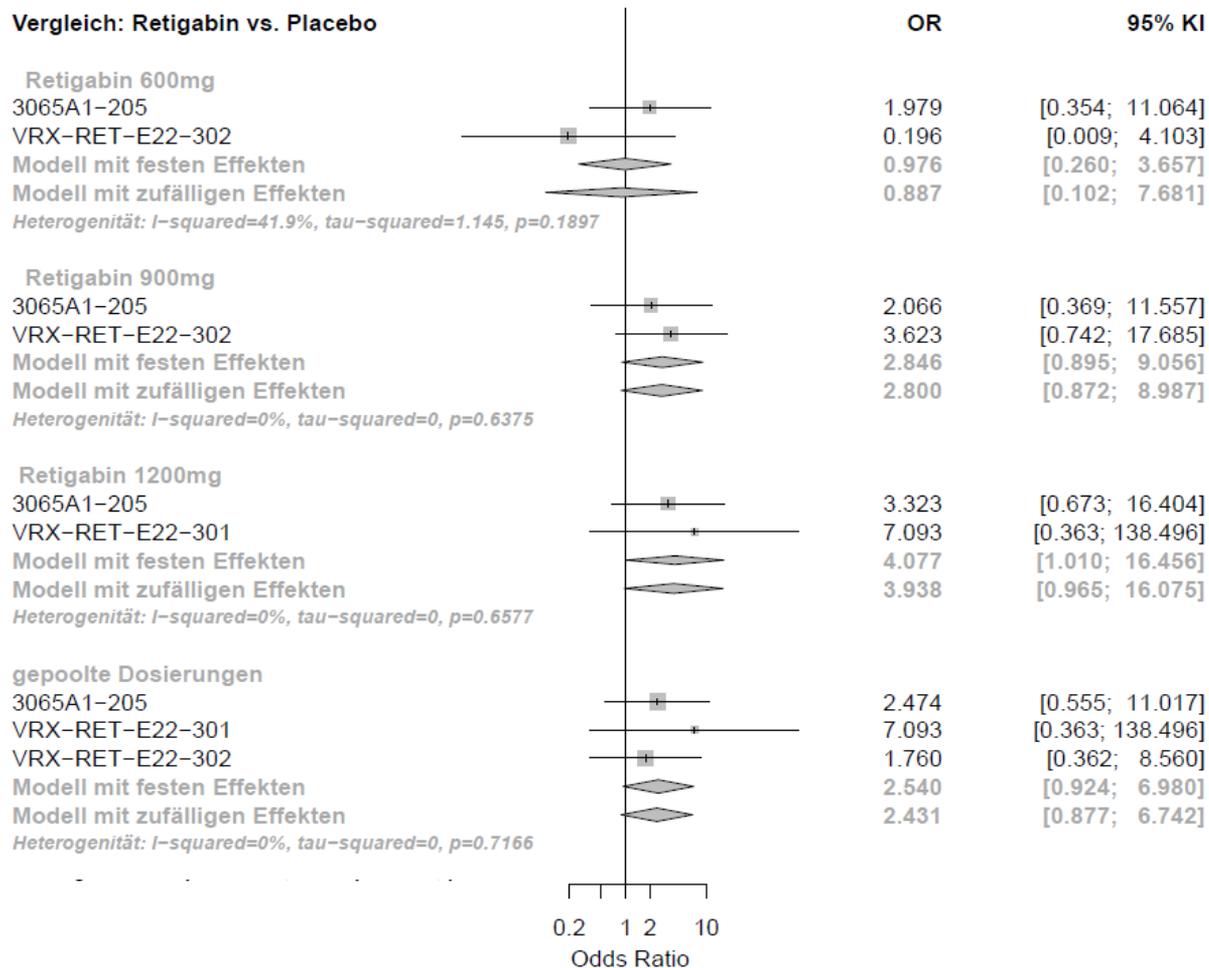
Zusammenfassende Beschreibung für „Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)):

- Das Outcome „Anfallsfreiheit“ hat die höchste Patientenrelevanz, da Anfallsfreiheit mit einer besonderen Steigerung der Lebensqualität verbunden ist (siehe oben bei der Diskussion zur Patientenrelevanz der Endpunkte).
- Die Rate vollständig anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase der Phase-III-Studien erreicht in den Einzelstudien unter 900mg/d 3,9% und unter 1200mg/d 2,0%, jeweils ohne statistische Signifikanz. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass ein Patient, der in der Aufdosierungsphase, als Retigabin eventuell noch keine wirksame Dosierung erreicht hatte, noch Anfälle hatte, für diese Analyse kein Responder sein kann.
- In der (kleineren) 3065A1-205-Studie nimmt die Rate der anfallsfreien Patienten in der gesamten Doppelblindphase mit steigender Dosierung zu bis maximal 6,6%, erreicht jedoch keine statistische Signifikanz.

Direkte Meta-Analyse für „Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302))

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Meta-Analyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Retigabin zu Placebo und einmal gepoolt über alle Retigabin-Dosierungen zu Placebo angegeben.

Abbildung 4-4: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302)) für das zu bewertende Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Zusammenfassend ist zu erkennen, dass ein deutlicher, statistisch jedoch nicht signifikanter Effekt für Retigabin versus Placebo bezüglich des Endpunktes „Rate anfallsfreier Patienten in der Doppelblindphase“ vorliegt. Dieser Effekt ist in der globalen (dosisunabhängigen) Schätzung nicht statistisch signifikant, obwohl er für den Effekt im Modell mit festen Effekten für Retigabin 1200 mg/d bereits statistische Signifikanz erreicht hat (bei geringer Heterogenität in der Metaanalyse) und ein positiver Trend mit steigender Dosis zu beobachten ist.

Die Heterogenität ist sowohl in den Meta-Analysen für die beiden höheren Dosierungen der dosisspezifischen als auch in der dosisunabhängigen Meta-Analyse gering, in der Meta-Analyse der niedrigsten Dosierung ist die Heterogenität moderat.

Statistische Signifikanz ist nur für die Dosierung 1200mg nur im Modell mit festen Effekten gegeben, nicht im Modell mit zufälligen Effekten, was im vorliegenden Fall bei einem I^2 von 0% jedoch nicht auf die zusätzliche Variabilität zwischen den Studien, sondern auf die unterschiedlichen Gewichtungsfaktoren beider Modelle (Mantel-Haenszel-Gewichte im Modell mit festen Effekten versus Gewichte nach den inversen Varianzen im Modell mit zufälligen Effekten) zurückzuführen ist.

Der hier analysierte Endpunkt ist bezüglich der Wirksamkeitsbeurteilung für Retigabin prinzipiell der konservativere im Vergleich zur „Rate der anfallsfreien Patienten in der Erhaltungsphase“ (wie oben in der Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien zu diesem Endpunkt schon erläutert), da die gesamte Studiendauer ab der Randomisierung und nicht nur die Erhaltungsphase herangezogen wird (bei identischen Analysepopulationen mITT bzw. ITT). Insofern trägt es zur weiteren Untermauerung der Belastbarkeit des Endpunktes „Rate der anfallsfreien Patienten in der Erhaltungsphase“ bei, dass die Effektstärke für Retigabin versus Placebo für beide Ansätze praktisch identisch ausfällt.

Es verhält sich offensichtlich nicht so, dass die Endpunktdefinitionen aus 4.3.1.3.1.3, die nur die Anfallsfrequenz nach Abschluß der Aufdosierungsphase betrachten, in der die Substanz ja erst ihre volle Wirkstärke entfalten konnte, systematisch zu einem differentiellen (oder gar die Retigabin-Therapie bevorzugenden) Selektionsbias geführt hätte. Allerdings wird die statistische Signifikanz des dosisunabhängigen Gesamteffektes von Retigabin für den hier diskutierten Endpunkt nicht erreicht. Letzteres sollte aber aus Sicht der Patientenrelevanz nicht als Abschwächung des Resultats aus 4.3.1.3.1.3 interpretiert werden, da die Anfallsfreiheit als die einschneidendste Verbesserung für Patienten mit Epilepsie bereits in der Aufdosierungsphase für das vorliegende Patientenkollektiv der refraktären Epilepsiepatienten mit einem noch nicht vollständig aufdosierten Antiepileptikum auch noch schwerer erzielt werden kann, als in einer Phase, in der das neue und zusätzliche Arzneimittel bezüglich seiner Dosis bereits individuell „optimal“ eingestellt gegeben wurde. Dies ist für den Endpunkt „Rate der anfallsfreien Patienten“ ein gewichtigeres Argument als für die „50% Responder-Raten“ (eine 50%-ige Reduktion der Baseline-Anfallsfrequenz könnte mit höherer Wahrscheinlichkeit auch schon in der Aufdosierungsphase beobachtet werden, in der ja ebenfalls bereits ein Effekt eingetreten sein sollte), weshalb auch nur hier in der Diskussion dieses vorliegenden Endpunktes „Anfallsfreiheit“ auf diese Zusammenhänge gesondert hingewiesen wird.

Insgesamt stellt der deutliche, statistisch jedoch nicht signifikante Effekt von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich der Rate anfallsfreier Patienten in der Doppelblindphase (basierend auf der mITT- bzw ITT-Population) im Ergebnis dieser Meta-Analyse keinen Nutzenbeleg dar, jedoch stützt er den Nutzenbeleg für die „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (4.3.1.3.1.3) im Sinne einer Plausibilitätsprüfung und Sensitivitätsanalyse.

4.3.1.3.1.5 Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score (mITT bzw. ITT) – RCT

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) 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
3065A1-205	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird für die Studie 3065A1-205 als hoch eingestuft, da die Daten aufgrund der einmaligen Erhebung des CGI am Studienende selbst für die zugrundegelegte mITT-Population nur für eine Teilpopulation mit vorhandenen Werten auswertbar war. Aufgrund des Erhebungszeitpunktes und des Charakters dieses CGI-Improvement Scores war ein Fortschreiben zeitlich früherer Werte bei fehlenden Werten am Studienende nicht möglich, da auch kein Ersetzen basierend auf Gruppenmittelwerten oder gar „worst case“ als sinnvoll angesehen wurde, da es bei dem Anteil von fehlenden Werten (ca. 28%) weiterhin bei hohem Verzerrungspotential geblieben wäre.

Für die beiden Phase 3 Studien (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential vor.

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302))

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Wert des CGI Improvement Score am Ende der Erhaltungsphase für die mITT-Population. CGI quantifiziert auf einer Skala von 1-7 (sehr viel besser – sehr viel schlechter) die Verbesserung des gesamten klinischen Eindrucks gegenüber Baseline. Die Erhebung des Scores wird nur am Ende der Erhaltungsphase vorgenommen.
VRX-RET-E22-301	Mittlerer Wert des CGI Improvement Score in der Doppelblindphase für die ITT-Population. CGI quantifiziert auf einer Skala von 1-7 (sehr viel besser – sehr viel schlechter) die Verbesserung des gesamten klinischen Eindrucks gegenüber Baseline.
VRX-RET-E22-302	Mittlerer Wert des CGI Improvement Score in der Doppelblindphase für die ITT-Population. CGI quantifiziert auf einer Skala von 1-7 (sehr viel besser – sehr viel schlechter) die Verbesserung des gesamten klinischen Eindrucks gegenüber Baseline.

Da dieser Endpunkt in der Studie 3065A1-205 in abweichender Weise als in den beiden anderen Studien erhoben und damit nicht analog ausgewertet worden ist, ist im Folgenden eine zusammenfassende Analyse in einer Meta-Analyse nicht sinnvoll. Dieses Argument wird unterstützt durch das unterschiedliche Verzerrungspotential, dass von vornherein eine getrennte Betrachtung der Studie 3065A1-205 von den beiden anderen Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302 entsprechend des methodischen Ansatzes geboten erscheinen lässt (getrennte Betrachtung zumindest im Sinne einer Sensitivitätsanalyse, hier jedoch wegen der zusätzlichen methodischen Unterschiede von vornherein keine gemeinsame Auswertung).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Mittelwert ± Standardabweichung				Effect Size (Hedges' g) (95%- Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600 mg/d	RET 900 mg/d	RET 1200 mg/d	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	RET 600mg/d vs. PCB	RET 900mg/d vs. PCB	RET 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	76	74	70	64	3,2 ± 0,93	2,8 ± 0,99	2,8 ± 1,16	2,8 ± 1,09	-0,42 (-0,74; -0,09)	-0,38 (-0,71; -0,05)	-0,40 (-0,73; -0,06)
VRX-RET-E22-301	150	-	-	144	3,2 ± 0,91	-	-	2,9 ± 1,13	-	-	-0,29 (-0,52; -0,14)
VRX-RET-E22-302	176	178	173	-	3,3 ± 0,88	3,0 ± 0,87	3,2 ± 1,09	-	-0,34 (-0,55; -0,13)	-0,10 (-0,31; -0,11)	-

Quelle: Studienberichte

Effect Size (Hedges' g): eigene Berechnungen

Zusammenfassende Beschreibung für „Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score“

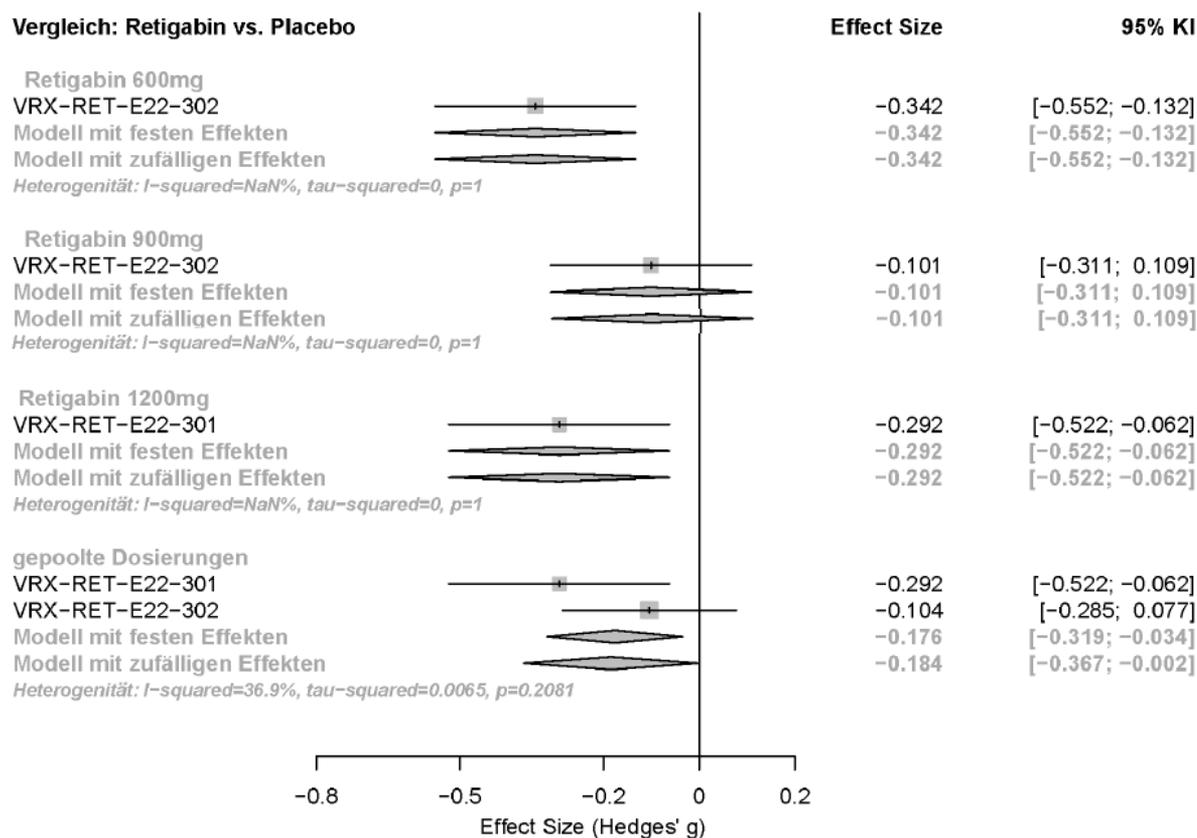
- Für die beiden Phase 3 Studien (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) liegen die Werte des CGI Improvement Scores für alle Dosierungsgruppen im Mittel unterhalb derjenigen der jeweiligen Placebogruppen (bedeutet Verbesserung). Dabei ist kein von der Dosierung abhängiger Trend zu erkennen. Der kleinste Durchschnittswert wird mit $2,9 \pm 1,13$ Punkten für die 1200mg/d Dosisgruppe erreicht (bei einem korrespondierenden Placebowert von $3,1 \pm 0,91$ Punkten).
- Da es für den CGI Improvement Score keine allgemein anerkannte, validierte Relevanzschwelle für die Mittelwertsdifferenzen gibt, wird die Effect Size in Form des standardisierten Hedges' g dargestellt. Diese Schätzer der Effect Size sind für alle Dosisgruppen der beiden Phase 3 Studien (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant niedriger (bedeutet Verbesserung).
- Für die Phase 2 Studie (3065A1-205) liegen die Werte CGI Improvement Scores für alle Dosierungsgruppen im Mittel unterhalb derjenigen der Placebogruppe. Der Durchschnittswert liegt für alle Dosisgruppen bei 2,8 (Standardabweichungen: 0,99 – 1,09) Punkten (bei einem korrespondierenden Placebowert von $3,2 \pm 0,93$ Punkten).
- Die Schätzer der Effect Size (standardisiertes Hedges' g) sind für alle Dosisgruppen der Phase 2 Studie (3065A1-205) im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant niedriger.

Direkte Meta-Analyse für „Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score“ (ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302):

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt nur für die beiden Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302 mittels einer Meta-Analyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Hedges' g Effect Size und dessen 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Retigabin zu Placebo und einmal gepoolt über alle Retigabin-Dosierungen zu Placebo angegeben.

Die Ergebnisse (Effect Size Hedges' g) für die in der Methodik der Erhebung des CGI und bezüglich des Verzerrungspotentials abweichende Studie 3065A1-205 sind oben in Tabelle 4-32 dargestellt und ergänzen die hier angegebene Meta-Analyse.

Abbildung 4-5: Forest Plot der direkten Meta-Analyse „Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score" (ITT) für das zu bewertende Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall, NaN = nicht durchführbar

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass ein statistisch signifikanter Effekt für Retigabin (alle Dosierungen gepoolt) versus Placebo bezüglich des CGI Improvement Scores vorliegt. In die Berechnung der dosisspezifischen Schätzer geht für diesen Endpunkt jeweils nur eine Studie (VRX-RET-E22-302: 600mg/d bzw. 900mg/d; VRX-RET-E22-301: 1200mg/d) ein. Die Ergebnisse entsprechen daher jeweils dem Ergebnis der studienspezifischen Betrachtung und ein Modell mit zufälligen Effekten macht in diesen Fällen keinen Sinn.

Die Heterogenität ist gering in der dosisunabhängigen Meta-Analyse, weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Es ist kein Trend hinsichtlich der unterschiedlichen Dosierungen auf die Effektschätzer zu erkennen.

Insgesamt stellt der statistisch signifikante Effekt von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich des CGI Improvement Scores einen Beleg für einen Nutzen dar.

4.3.1.3.1.6 Patient Global Impression (PGI) Score (ITT) – RCT

Dieser Endpunkt wurde in der Studie 3065A1-205 nicht erhoben.

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Patient Global Impression (PGI) Score“ (ITT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für beide Phase 3 Studien liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential vor.

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 von „Patient Global Impression (PGI) Score“ (mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302))

Studie	Operationalisierung
VRX-RET-E22-301	Mittlerer Wert des PGI Score in der Doppelblindphase für die ITT-Population. PGI quantifiziert auf einer Skala von 1-7 (sehr viel besser – sehr viel schlechter) die Verbesserung des gesamten klinischen Eindrucks gegenüber Baseline.
VRX-RET-E22-302	Mittlerer Wert des PGI Score in der Doppelblindphase für die ITT-Population. PGI quantifiziert auf einer Skala von 1-7 (sehr viel besser – sehr viel schlechter) die Verbesserung des gesamten klinischen Eindrucks gegenüber Baseline.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Patient Global Impression (PGI) Score“ (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Mittelwert ± Standardabweichung				Effect Size (Hedges' g) (95%- Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600 mg/d	RET 900 mg/d	RET 1200 mg/d	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	RET 600mg/d vs. PCB	RET 900mg/d vs. PCB	RET 1200mg/d vs. PCB
VRX-RET-E22-301	131	-	-	119	3,1 ± 1,21	-	-	3,0 ± 1,15	-	-	-0,08 (-0,33; 0,16)
VRX-RET-E22-302	166	164	158	-	3,4 ± 1,00	3,0 ± 1,03	3,1 ± 1,20	-	-0,39 (-0,61; -0,18)	-0,27 (-0,49; -0,05)	-

Quelle: Studienberichte

Effect Size (Hedges' g): eigene Berechnungen

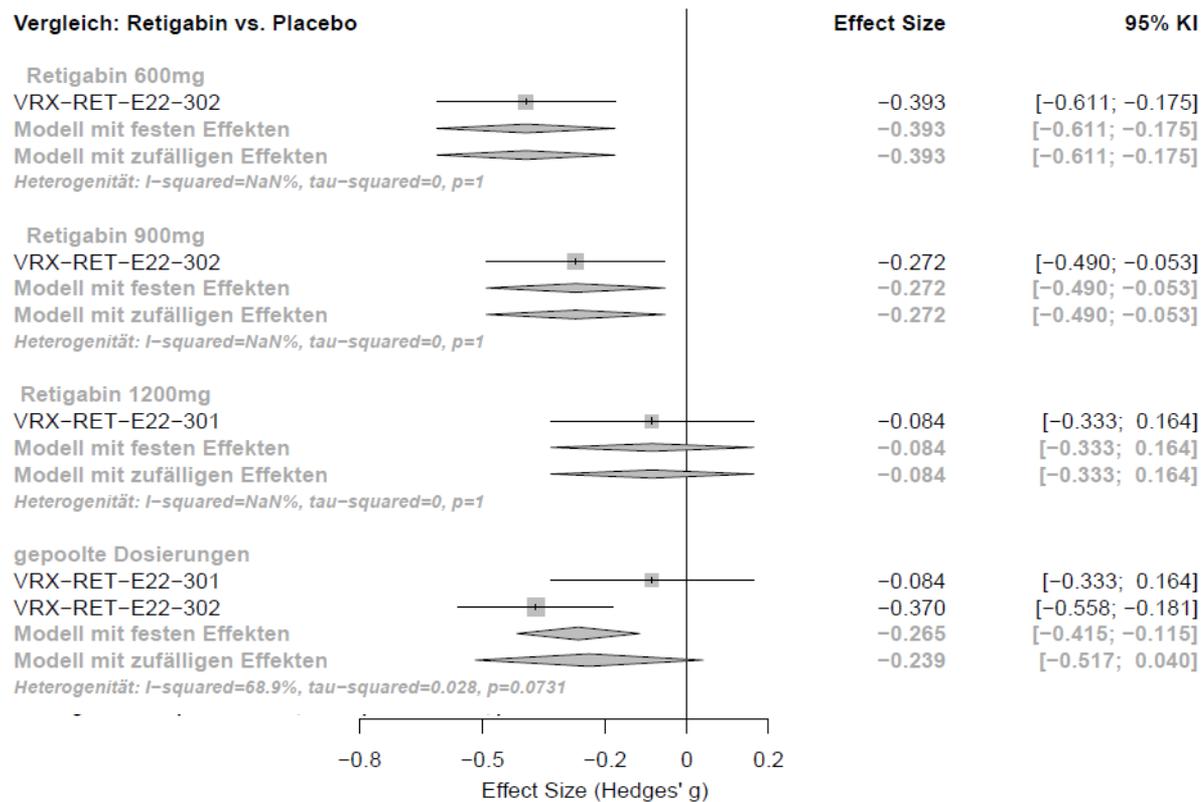
Zusammenfassende Beschreibung für „Patient Global Impression (PGI) Score“

- Für die beiden Phase 3 Studien (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) liegen die Werte der PGI Scores für alle Dosierungsgruppen im Mittel unterhalb derjenigen der jeweiligen Placebogruppen (bedeutet Verbesserung). Der kleinste Durchschnittswert liegt bei $3,0 \pm 1,03$ bzw. $3,0 \pm 1,15$ Punkten (unter 600mg/d bzw. 1200mg/d) (bei korrespondierenden Placebowerten von $3,4 \pm 1,00$ bzw. $3,1 \pm 1,21$ Punkten).
- Da es für den PGI Score keine allgemein anerkannte, validierte Relevanzschwelle für die Mittelwertsdifferenz gibt, wird die Effect Size in Form des standardisierten Hedges'g dargestellt. Diese Schätzer der Effect Size sind für die beiden niedrigen Dosisgruppen (600mg/d und 900mg/d) der beiden Phase 3 Studien im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant niedriger. Für die 1200mg/d Dosierung wird für die Effect Size keine statistische Signifikanz erreicht.
- Grundsätzlich ist ein von der Dosierung abhängiger Trend zu erkennen dahingehend, dass die Effektstärken unter der niedrigen Dosierung am deutlichsten ausgeprägt sind.

Direkte Meta-Analyse für „Patient Global Impression (PGI) Score“ (ITT)

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Effect Size Hedges' g einschließlich dessen 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Retigabin zu Placebo und einmal gepoolt über alle Retigabin-Dosierungen zu Placebo angegeben.

Abbildung 4-6: Forest Plot der direkten Meta-Analyse „Patient Global Impression (PGI) Score“ (ITT) für das zu bewertende Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall, NaN = nicht durchführbar

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass kein statistisch signifikanter Effekt für Retigabin (alle Dosierungen gepoolt) versus Placebo bezüglich des PGI Scores im Modell mit zufälligen Effekten vorliegt. In die Berechnung der dosis-spezifischen Schätzer geht für diesen Endpunkt jeweils nur eine Studie (VRX-RET-E22-302: 600mg/d bzw. 900mg/d; VRX-RET-E22-301: 1200mg/d) ein. Die Ergebnisse entsprechen daher jeweils dem Ergebnis der studien-spezifischen Betrachtung und ein Modell mit zufälligen Effekten macht in diesen Fällen keinen Sinn. Es liegt mäßige Heterogenität für die dosis-unabhängige Meta-Analyse vor.

Grundsätzlich ist ein dosis-abhängiger Trend zu erkennen, dass die Effektstärken unter der niedrigen Dosierung (600mg/d) am deutlichsten ausgeprägt sind. Durch den schwachen Effekt unter der hohen Dosierung (1200mg/d), der vermutlich den zunehmenden Nebenwirkungen unter dieser Dosierung zugeschrieben werden kann, wird für die dosis-un-spezifische Analyse im Modell mit zufälligen Effekten keine statistische Signifikanz erreicht.

Insgesamt lässt das Ergebnis von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich des PGI Scores keinen Beleg für einen Nutzen zu.

4.3.1.3.1.7 Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment Score (ITT) – RCT

In der Phase 2 Studie wurde die Lebensqualität mittels des QOLIE-31 Fragebogens (die ursprüngliche Version des QOLIE-31-P) erfasst. Die Daten wurden für diese Studie allerdings lediglich im Anhang der Studienberichte aufgelistet und aufgrund des damaligen Projektabschlusses der Firma Wyeth nicht weiter analysiert. Die Daten zur Lebensqualität in diesem Abschnitt werden daher ausschließlich für die beiden Phase 3 Studien dargestellt.

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (QOLIE-31-P) : Overall QoL Assessment Score“ (ITT) 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
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien liegen Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vor. Die ITT-Populationen für die beiden Studien sind zwar identisch mit den Safety-Populationen, aber nur für einen Teil der Patienten liegen Angaben zu den jeweiligen Auswertungszeitpunkten vor.

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment Score“ (ITT)

Studie	Operationalisierung
VRX-RET-E22-301	<p>Der QOLIE-31-P erfasst die Lebensqualität in sieben Sub-Domänen, aus deren Scores ein gewichteter Gesamtscore für die allgemeine Lebensqualität (Overall QoL Assessment Score) berechnet wird. Dieser Overall QoL Assessment Score nimmt Werte zwischen 0 und 100 an, höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität als niedrige Werte.</p> <p>Der QOLIE-31-P wurde zu verschiedenen Studienzeitpunkten abgefragt. Fehlende Werte wurden nicht fortgeschrieben.</p>
VRX-RET-E22-302	<p>Der QOLIE-31-P erfasst die Lebensqualität in sieben Sub-Domänen, aus deren Scores ein gewichteter Gesamtscore für die allgemeine Lebensqualität (Overall QoL Assessment Score) berechnet wird. Dieser Overall QoL Assessment Score nimmt Werte zwischen 0 und 100 an, höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität als niedrige Werte.</p> <p>Der QOLIE-31-P wurde zu verschiedenen Studienzeitpunkten abgefragt. Fehlende Werte wurden nicht fortgeschrieben.</p>

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment Score“ (ITT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin im Vergleich zu Placebo

Studie	Studienzeitpunkt	Zahl der Patienten in der Analyse				Mittelwert ± Standardabweichung			
		PCB	RET 600 mg/d	RET 900 mg/d	RET 1200 mg/d	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d
VRX-RET-E22-301	Baseline (Woche 0)	139	-	-	137	52,6 ± 15,55	-	-	55,6 ± 17,95
	Ende der Aufitrierungsphase (Woche 6)	127	-	-	108	55,2 ± 16,71	-	-	55,7 ± 19,18
	Erhaltungsphase (Woche 10)	121	-	-	102	57,9 ± 15,57	-	-	56,2 ± 18,04
	Ende der Erhaltungsphase (Woche 18)	116	-	-	85	57,3 ± 15,56	-	-	53,8 ± 17,79
VRX-RET-E22-302	Baseline (Woche 0)	165	173	166	-	53,3 ± 16,62	56,0 ± 17,45	52,1 ± 15,93	-
	Ende der Aufitrierungsphase (Woche 4)	155	155	149	-	55,4 ± 16,41	57,3 ± 18,12	52,7 ± 16,94	-
	Erhaltungsphase (Woche 8)	141	146	127	-	55,3 ± 17,05	59,6 ± 17,32	52,7 ± 16,47	-
	Ende der Erhaltungsphase (Woche 16)	143	133	123	-	54,7 ± 16,82	59,1 ± 16,57	53,2 ± 16,38	-

Quelle: Studienberichte

Zusammenfassende Beschreibung für „Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment Score“ (ITT):

- Für die niedrige Dosierung (600mg/d) steigt der Score von 56,0 Punkten bei Baseline auf 59,1 Punkte am Ende der Erhaltungsphase. Für die mittlere Dosierung (900mg/d) ist die Veränderung weniger deutlich ausgeprägt mit durchschnittlichen Werten von 52,1 bei Baseline und 53,2 Punkten am Ende der Erhaltungsphase. Die hohe Dosierung (1200mg/d) zeigt eine leichte Verschlechterung des Scores im Studienverlauf (Baseline: 55,6 Punkte, Ende der Erhaltungsphase: 53,8 Punkte).
- Unter Placebo ist für die Studie VRX-RET-E22-301 ein Trend zu einer Verbesserung der Lebensqualität zu erkennen, da die durchschnittlichen Scorewerte von 52,6 bei Baseline auf 57,3 am Ende der Erhaltungsphase ansteigen. Für die Studie VRX-RET-E22-302 liegt

keine wesentliche Veränderung der Scorewerte vor (Baseline: 53,3 Punkte, Ende der Erhaltungsphase: 54,7 Punkte).

- Wegen unvollständiger Daten bei einem Teil der Patienten ist jedoch das Verzerrungspotenzial hoch.

Direkte Meta-Analyse für „Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment Score“ (ITT):

Eine direkte Meta-Analyse wird für den Endpunkt „Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment“ nicht durchgeführt. Die Mittelwerte am Ende der Erhaltungsphase besitzen wenig Interpretationspotential, wenn sie nicht in Bezug zu den jeweiligen Baselinewerten gesetzt werden. Da jedoch keine genauen Daten zu den Veränderungen gegenüber Baseline aus den Studienberichten vorliegen, können solche Veränderungen hier nicht abgebildet werden.

Desweiteren würde in die dosisspezifische Analyse jeweils nur eine Studie eingehen, weshalb eine Meta-Analyse hier dem jeweiligen Ergebnis auf Studienebene entspricht.

4.3.1.3.1.8 Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse (Safety Population) - RCT

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population) 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
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für keine der Studien liegen Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vor. Die Analyse beruht für alle drei Studien auf der Safety-Population.

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 „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anteil der Patienten der Safety Population, die wegen Unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben
VRX-RET-E22-301	Anteil der Patienten der Safety Population, die wegen Unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben
VRX-RET-E22-302	Anteil der Patienten der Safety Population, die wegen Unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl Studienabbrüche N (%)				Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600m g/d	RET 900m g/d	RET 1200 mg/d	PCB	RET 600m g/d	RET 900m g/d	RET 1200 mg/d	RET 600mg/d vs. PCB	RET 900mg/d vs. PCB	RET 1200mg/ d vs. PCB
3065A1-205	96	100	95	106	12 (13)	21 (21)	21 (22)	33 (31)	1,86 (0,86- 4,03)	1,99 (0,92- 4,31)	3,16 (1,52- 6,58)
VRX-RET-E22-301	152	-	-	153	13 (9)	-	-	41 (27)	-	-	3,91 (2,00- 7,66)
VRX-RET-E22-302	179	181	178	-	14 (8)	26 (14)	46 (26)	-	1,98 (0,996- 3,92)	4,11 (2,17- 7,79)	-

Quelle: Studienberichte (siehe Modul 5)

Odds ratios: eigene Berechnungen

Zusammenfassende Beschreibung für „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population):

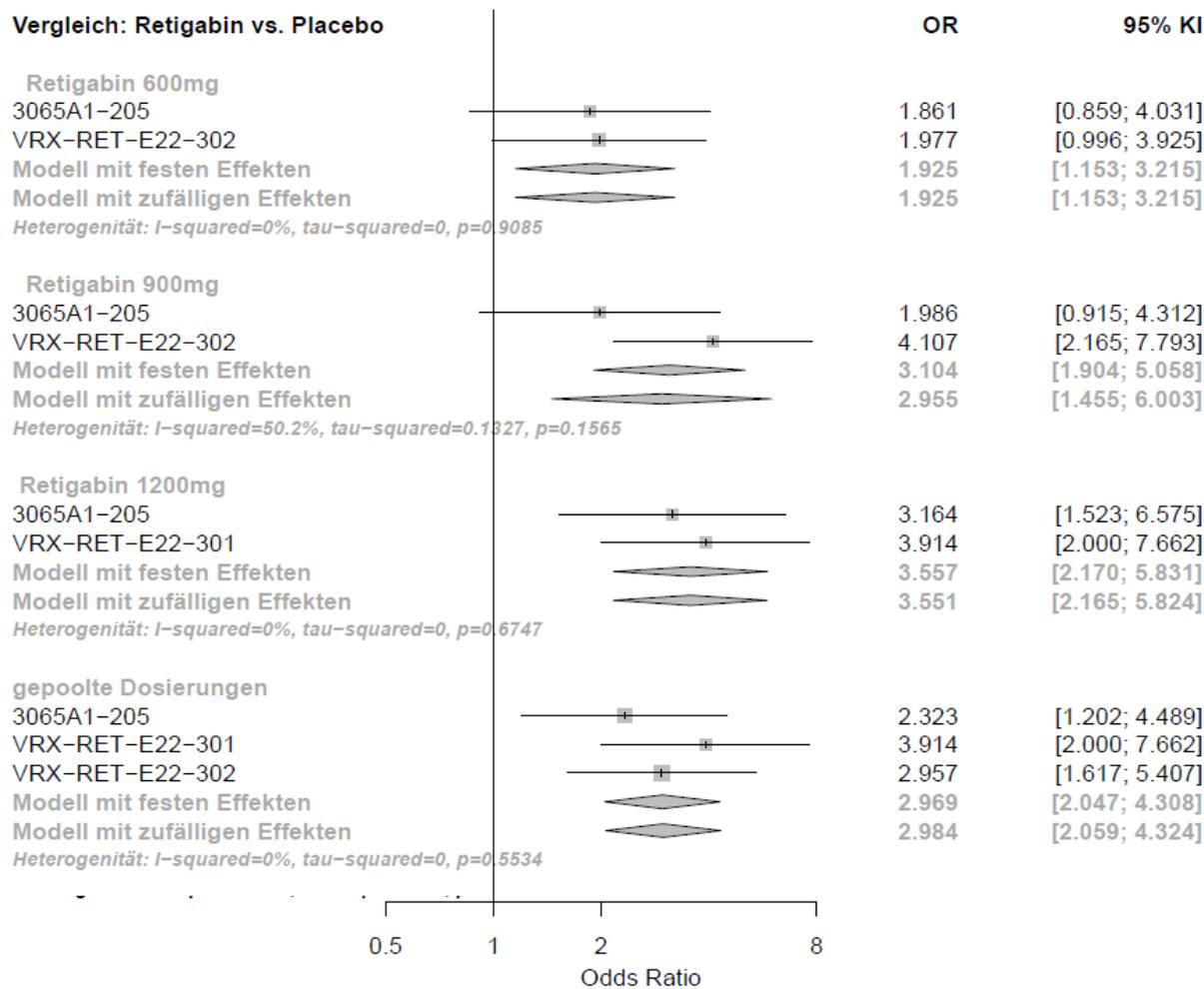
- Die Häufigkeit der Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse nimmt grundsätzlich zu und erreicht maximal 31% bzw. 27% jeweils in der Dosisgruppe mit 1200mg/d (bei korrespondierenden Placeboraten von 13% bzw. 9%).
- In den beiden Phase-III-Studien ergibt sich kein Unterschied bzgl. der Abbruchrate zwischen der 900mg/d- und der 1200mg/d-Dosierung (allerdings in den separaten Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302 untersucht).
- Im direkten Vergleich der einzelnen Dosierungen versus Placebo ist die Abbruchrate unter 1200mg/d statistisch signifikant erhöht (in zwei Studien, 3065A1-205 und VRX-RET-E22-301), sowie die Abbruchrate unter 900mg/d in der Studie VRX-RET-E22-302.
- Alle anderen Abbruchraten sind nicht statistisch signifikant gegenüber Placebo erhöht, die 600mg/d-Dosierung führt in keiner Studie zu einer signifikanten Erhöhung der Abbruchrate versus Placebo.

Direkte Meta-Analyse für Studienabbrüche wegen „Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population)

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Retigabin zu Placebo und einmal gepoolt über alle Retigabin-Dosierungen zu Placebo angegeben.

Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Retigabin vs. Placebo. Im speziellen Fall gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ eines Studienabbruchs wegen Unerwünschter Ereignisse unter dem zu bewertenden Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 4-7: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Die Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse ist auf jedem Dosis-Niveau und in der dosisunabhängigen Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. Die Heterogenität ist lediglich in der mittleren Dosisgruppe (Retigabin 900 mg/d) mäßig; für alle anderen Dosierungen und für die dosisunabhängige Gesamtschätzung jedoch niedrig.

Es ist ein Trend zu steigenden relativen Abbruchraten mit steigender Retigabin-Dosis gegenüber Placebo zu konstatieren.

Dies ist als Beleg für einen Schaden von Retigabin versus Placebo einzustufen.

4.3.1.3.1.9 Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund (Population der randomisierten Patienten) - RCT

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten) 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
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für keine der Studien liegen Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vor. Die Analyse beruht für alle drei Studien auf der Population aller randomisierten Patienten.

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anteil der Patienten der Population der randomisierten Patienten, die insgesamt die Studie abgebrochen haben
VRX-RET-E22-301	Anteil der Patienten der Population der randomisierten Patienten, die insgesamt die Studie abgebrochen haben
VRX-RET-E22-302	Anteil der Patienten der Population der randomisierten Patienten, die insgesamt die Studie abgebrochen haben

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				N (%)				Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	RET 600mg/d vs. PCB	RET 900mg/d vs. PCB	RET 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	97	101	95	106	22 (23)	29 (29)	32 (34)	45 (42)	1,37 (0,72-2,61)	1,73 (0,92-3,28)	2,52 (1,36-4,64)
VRX-RET-E22-301	152	-	-	154	26 (17)	-	-	58 (38)	-	-	2,93 (1,72-4,99)
VRX-RET-E22-302	179	181	179	-	27 (15)	46 (25)	59 (33)	-	1,92 (1,13-3,26)	2,77 (1,66-4,63)	-

Quelle: Studienberichte (siehe Modul 5)

Odds Ratios: eigene Berechnungen

Zusammenfassende Beschreibung für „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten):

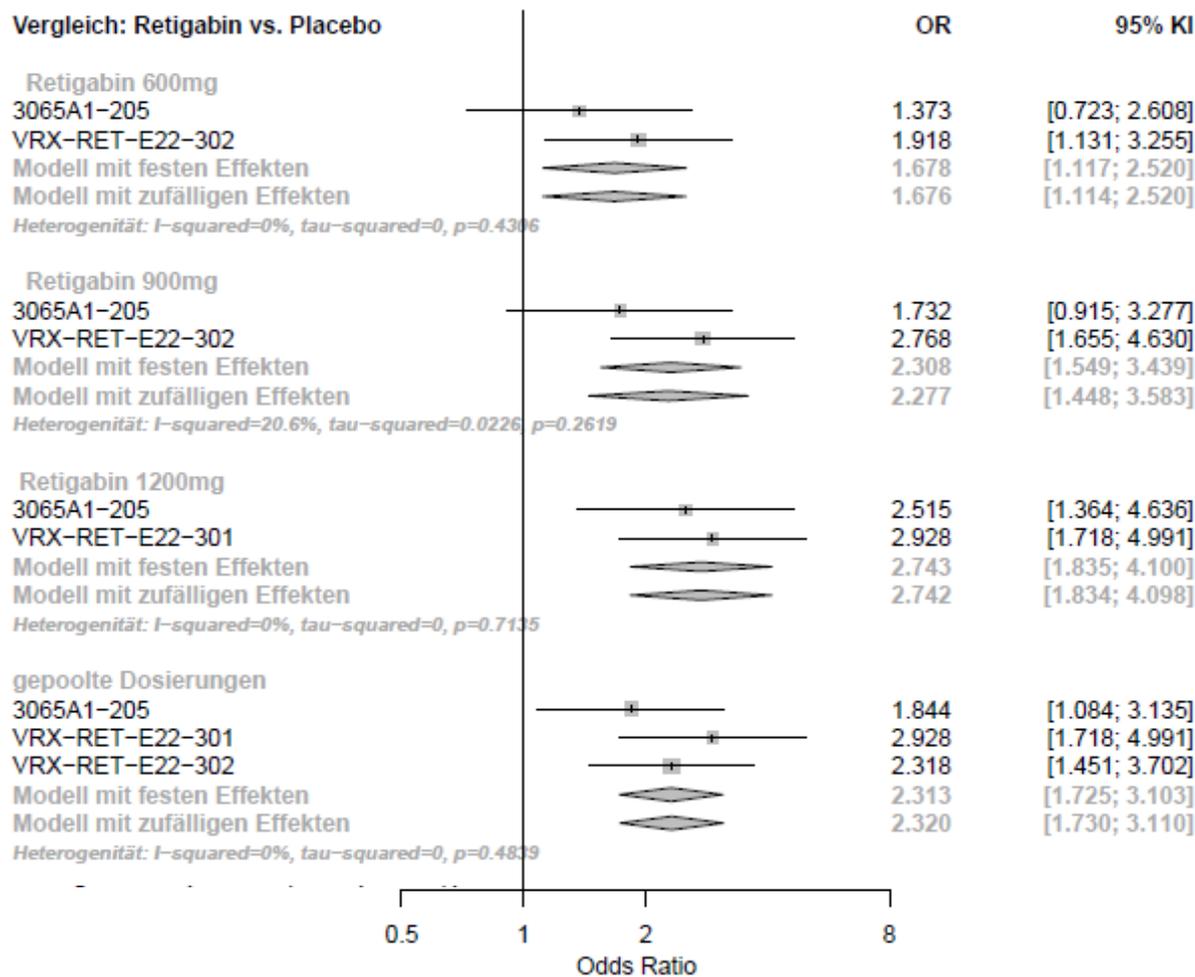
- Die Interpretation dieses Endpunktes wirft Probleme auf, da von den möglichen Gründen für Studienabbrüche aus jedwedem Grund zusätzlich zu den Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse nur wenige kausal interpretiert werden können, andere ohnehin in relevanten Wirksamkeitsendpunkten subsummiert sind (wie z.B. „mangelnde Wirksamkeit“ in den Responder-Endpunkten zur Anfallshäufigkeit). Deshalb wird diesem Endpunkt die geringere Relevanz im Vergleich zu „Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ zugesprochen.
- Dieses Argument wird unterstützt durch die im Vergleich zum Endpunkt „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ vor allem unter Placebo stark angestiegenen Abbruchraten aus jedwedem Grund. Obwohl nur als numerischer Trend sichtbar, sind auch die Odds-Ratios in den Retigabin-Gruppen versus Placebo für den hier diskutierten Endpunkt tendenziell geringer (zumindest keinesfalls weiter erhöht), als für den zuvor beschriebenen Endpunkt „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“.
- Die Häufigkeit der Studienabbrüche aus jedwedem Grund nimmt sowohl in der Phase-II-Studie 3065A1-205 als auch in den beiden Phase-III-Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302 grundsätzlich mit steigender Dosierung zu und erreicht maximal 42% bzw. 38% jeweils in der Dosisgruppe mit 1200mg/d (bei einer korrespondierenden Placeborate von 22% bzw. 17%).

Direkte Meta-Analyse für „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten):

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Retigabin zu Placebo und einmal gepoolt über alle Retigabin-Dosierungen zu Placebo angegeben.

Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Retigabin vs. Placebo. Im speziellen Fall gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ eines Studienabbruchs aus jedwedem Grund unter dem zu bewertenden Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 4-8: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Die Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund ist auf jedem Dosis-Niveau und in der dosisunabhängigen Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. Die Heterogenität ist für alle Dosierungen und für die dosisunabhängige Gesamtschätzung niedrig.

Es ist ein Trend zu steigenden relativen Abbruchraten mit steigender Retigabin-Dosis gegenüber Placebo zu konstatieren.

Für die Interpretation bezogen auf kausal auf Retigabin beziehbare Abbruchgründe sollte dieser Endpunkt nicht herangezogen werden, jedenfalls nicht unabhängig von der „Abbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse“.

Die Odds Ratios der dosisunabhängigen Gesamtschätzung versus Placebo für diesen Endpunkt sind kleiner als für die „Abbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse“ (dies gilt ebenfalls auf jedem einzelnen Dosisniveau), was das Argument unterstützt, dass die „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ keine zusätzlichen kausal zu interpretierenden Komponenten enthalten. Deshalb wird das Ergebnis zu diesem Endpunkt nicht als zusätzlicher Schadensbeleg für Retigabin eingestuft.

4.3.1.3.1.10 Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie) (Safety Population) – RCT

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (Safety Population) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vor. Die Analyse beruht für alle drei Studien auf der Safety Population.

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (Safety Population)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Koordinationsstörung (Ataxie) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-301	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Koordinationsstörung (Ataxie) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-302	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Koordinationsstörung (Ataxie) berichtet wurde.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl Patienten mit Koordinationsstörung (Ataxie) N (%)				Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	RET 600mg/d vs. PCB	RET 900mg/d vs. PCB	RET 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	96	100	95	106	2 (2,1)	3 (3,0)	4 (4,2)	8 (7,5)	1,45 (0,24-8,90)	2,07 (0,37-11,56)	3,84 (0,79-18,54)
VRX-RET-E22-301	152	-	-	153	6 (3,9)	-	-	18 (11,8)	-	-	3,24 (1,25-8,42)
VRX-RET-E22-302	179	181	178	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	NA	NA	NA

Abkürzung: NA = nicht auswertbar

Quelle: Studienberichte (siehe Modul 5)

Odds Ratios: eigene Berechnungen

Zusammenfassende Beschreibung für die Rate der Patienten mit Koordinationsstörung (Ataxie)“ (Safety Population):

- Dieses spezifische Unerwünschte Ereignis wurde von der Cochrane Collaboration als von besonderer Bedeutung in der Beurteilung der Verträglichkeit von Antiepileptika identifiziert (⁸David W Chadwick 2005).
- Die Häufigkeit der Patienten mit Koordinationsstörung (Ataxie) nimmt grundsätzlich mit steigender Dosis zu und erreicht maximal 11,8% bzw. 7,5% jeweils in der Dosisgruppe mit 1200mg/d (bei korrespondierenden Placeboraten von 3,9% bzw. 2,1%).
- In der Studie VRX-RET-E22-302 wurde für keinen der Behandlungsarme (Retigabin 600mg/d bzw. 900mg/d bzw. Placebo) Koordinationsstörung (Ataxie) als Unerwünschtes Ereignis berichtet. Ein Schätzwert für den Unterschied jeweils gegenüber Placebo kann daher per definitionem nicht angegeben werden.
- Für die beiden anderen Studien (3065A1-205 und VRX-RET-E22-301) ist im direkten Vergleich der einzelnen Dosierungen versus Placebo lediglich die Rate in einer Studie für die 1200mg/d Dosierung statistisch signifikant erhöht (Studie VRX-RET-E22-301).
- Alle anderen Raten sind nicht statistisch signifikant gegenüber Placebo erhöht.

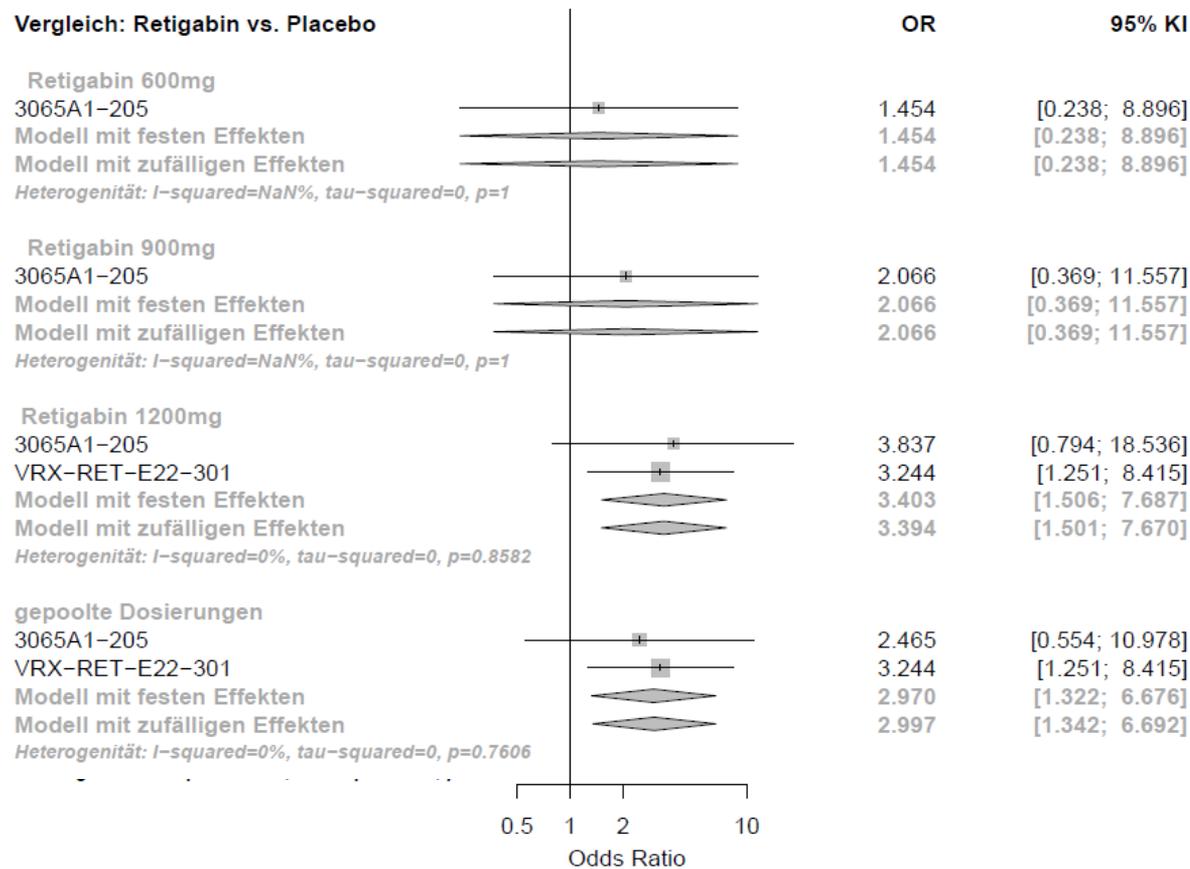
Direkte Meta-Analyse für die „Rate der Patienten mit Koordinationsstörung (Ataxie)“ (Safety Population):

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Retigabin zu Placebo und einmal gepoolt über alle Retigabin-Dosierungen zu Placebo angegeben.

Da in der Studie VRX-RET-E22-301 keine Ereignisse für diesen Endpunkt berichtet wurden, gehen in die Meta-Analyse nur die Daten der beiden Studien 3065A1-205 und VRX-RET-E22-301 ein.

Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Retigabin vs. Placebo. Im speziellen Fall gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ einer Koordinationsstörung (Ataxie) unter dem zu bewertenden Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 4-9: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Koordinationsstörung (Ataxie)“ (Safety Population) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall, NaN = nicht durchführbar

Die Rate an Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie) ist auf dem hohen Dosis-Niveau von 1200mg/d und in der dosisunabhängigen Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. In die Analyse der beiden niedrigeren Dosierungen (600mg/d und 900mg/d) geht für diesen Endpunkt nur die Phase 2 Studie 3065A1-205 ein. Die Ergebnisse entsprechen daher dem Ergebnis der studienspezifischen Betrachtung und ein Modell mit zufälligen Effekten macht in diesen Fällen keinen Sinn.

Die Heterogenität ist für die Schätzung der 1200mg/d Dosierung und für die dosisunabhängige Gesamtschätzung niedrig, weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist ein Trend zu steigenden relativen Ereignisraten für Koordinationsstörungen (Ataxie) mit steigender Retigabin-Dosis gegenüber Placebo zu konstatieren.

Dies ist für den Endpunkt „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ als Beleg für einen Schaden von Retigabin versus Placebo einzustufen.

4.3.1.3.1.11 Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea) (Safety Population) – RCT

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vor. Die Analyse beruht für alle drei Studien auf der Safety Population.

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 von „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Übelkeit (Nausea) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-301	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Übelkeit (Nausea) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-302	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Übelkeit (Nausea) berichtet wurde.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl Patienten mit Übelkeit (Nausea) N (%)				Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	RET 600mg/d vs. PCB	RET 900mg/d vs. PCB	RET 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	96	100	95	106	4 (4,2)	5 (5,0)	4 (4,2)	5 (4,7)	1,21 (0,32-4,65)	1,01 (0,25-4,17)	1,14 (0,30-4,37)
VRX-RET-E22-301	152	-	-	153	10 (6,6)	-	-	16 (10,5)	-	-	1,66 (0,73-3,78)
VRX-RET-E22-302	179	181	178	-	7 (3,9)	11 (6,1)	12 (6,7)	-	1,59 (0,60-4,20)	1,78 (0,68-4,62)	-

Quelle: Studienberichte (siehe Modul 5)

Odds Ratios: eigene Berechnungen

Zusammenfassende Beschreibung für die Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea) (Safety Population):

- Es ist kein deutlicher Trend bzgl. der Dosisabhängigkeit für die Häufigkeit der Patienten mit Übelkeit (Nausea) zu erkennen. Die Raten betragen maximal 10,5% in der 1200mg/d Dosierung (Studie VRX-RET-E22-301) bzw. 6,7% in der 900mg/d Dosierung (Studie VRX-RET-E22-302) (bei korrespondierenden Placeboraten von 6,6% bzw. 3,9%).

- In der Phase 2 Studie (3065A1-205) sind die Raten unter Retigabin vergleichbar mit denjenigen unter Placebo. In den Phase 3 Studien (Studie VRX-RET-E22-301 und Studie VRX-RET-E22-302) sind die Raten unter Retigabin jeweils leicht erhöht gegenüber den Placeboraten.
- Keine der beobachteten Raten ist statistisch signifikant gegenüber Placebo erhöht.

Direkte Meta-Analyse für die „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population):

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Retigabin zu Placebo und einmal gepoolt über alle Retigabin-Dosierungen zu Placebo angegeben.

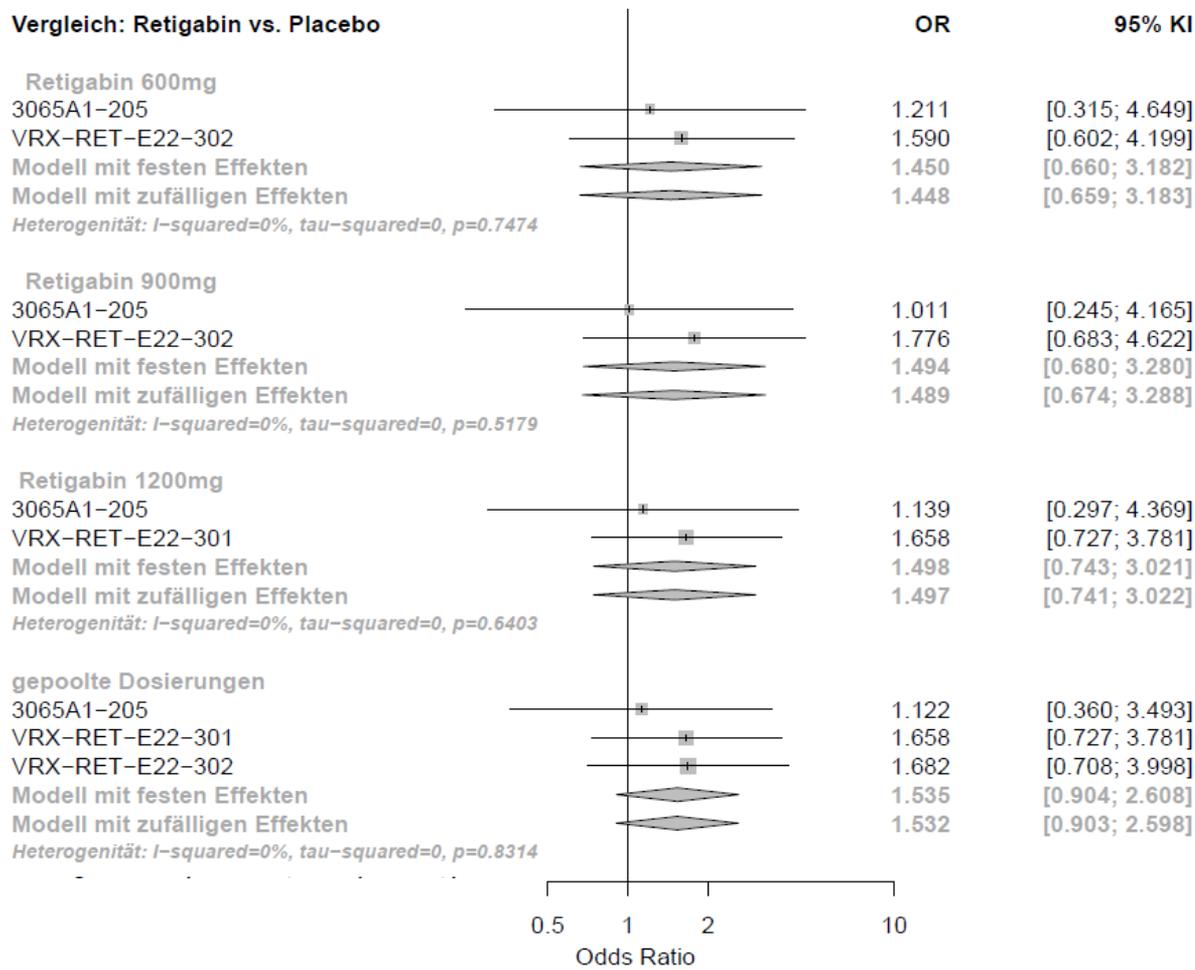
Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Retigabin vs. Placebo. Im speziellen Fall gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ einer Übelkeit (Nausea) unter dem zu bewertenden Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo.

Zusammenfassend ist zu erkennen, dass sowohl für die dosisspezifischen als auch für die dosisunabhängigen Schätzungen ein (wenn auch nicht statistisch signifikanter) Effekt für Retigabin gegenüber Placebo vorliegt. Dieser Effekt ist jedoch für keinen der Schätzer statistisch signifikant, auch ist kein zunehmender Trend mit steigender Dosis auszumachen.

Die Heterogenität ist sowohl für die dosisspezifischen Modelle als auch für die dosisunabhängigen Modelle gering.

Insgesamt ist kein Schadensbeleg für den Endpunkt „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ zu konstatieren.

Abbildung 4-10: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

4.3.1.3.1.12 Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness) (Safety Population) – RCT

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population) 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
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vor. Die Analyse beruht für alle drei Studien auf der Safety Population.

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Schwindel (Dizziness) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-301	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Schwindel (Dizziness) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-302	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Schwindel (Dizziness) berichtet wurde.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl Patienten mit Schwindel (Dizziness) N (%)				Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600mg g/d	RET 900mg g/d	RET 1200 mg/d	PCB	RET 600mg g/d	RET 900mg g/d	RET 1200m g/d	RET 600mg/d vs. PCB	RET 900mg/d vs. PCB	RET 1200mg/ d vs. PCB
3065A1-205	96	100	95	106	4 (4,2)	8 (8,0)	17 (17,9)	22 (20,8)	2,00 (0,58- 6,87)	5,01 (1,62- 15,52)	6,02 (1,99- 18,20)
VRX-RET- E22-301	152	-	-	153	21 (13,8)	-	-	62 (40,5)	-	-	4,25 (2,42- 7,46)
VRX-RET- E22-302	179	181	178	-	12 (6,7)	31 (17,1)	47 (26,4)	-	2,88 (1,43- 5,80)	4,99 (2,55- 9,80)	-

Quelle: Studienberichte (siehe Modul 5)

Odds Ratios: eigene Berechnungen

Zusammenfassende Beschreibung für die Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness) (Safety Population):

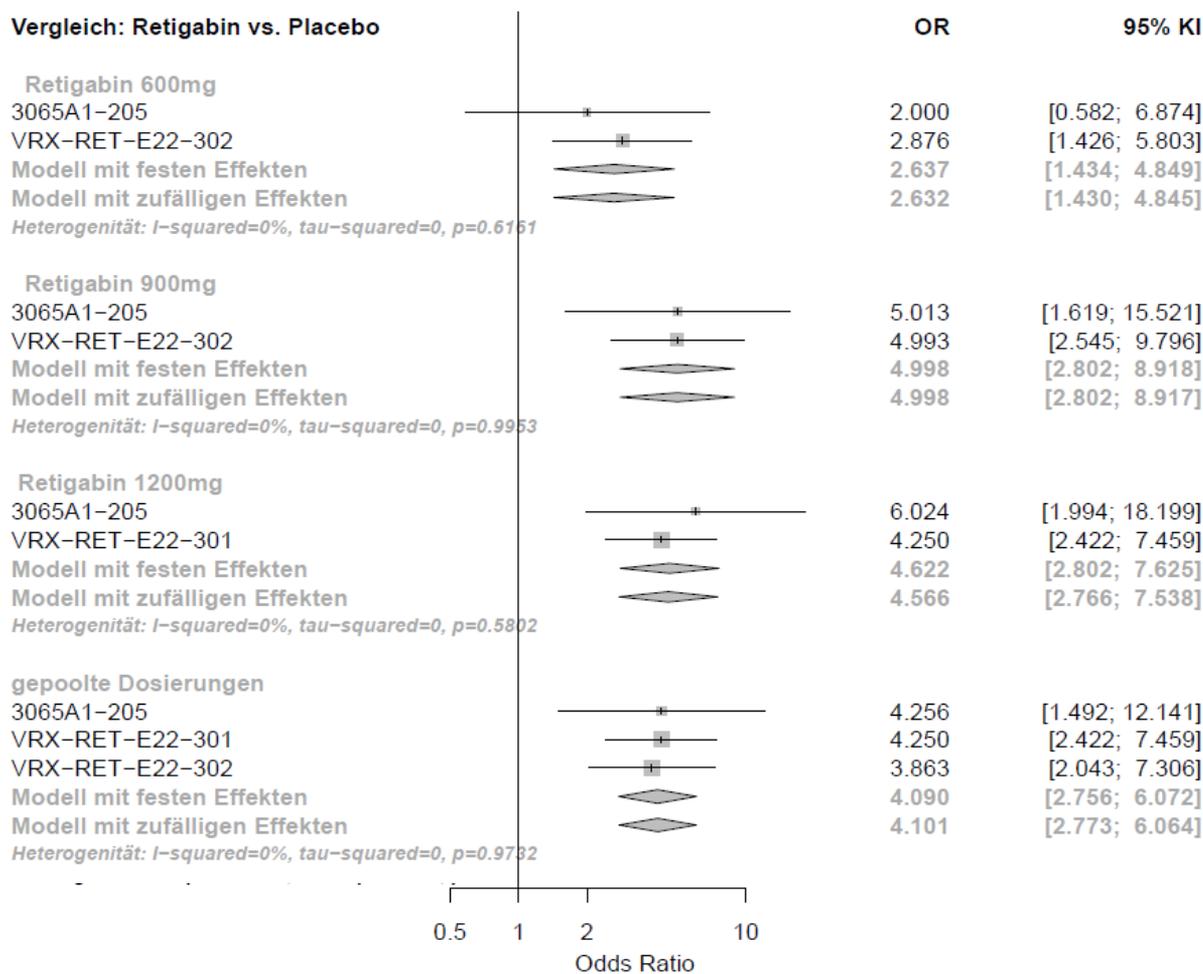
- Die Häufigkeit der Patienten mit Schwindel (Dizziness) nimmt tendenziell mit steigender Dosis zu und erreicht maximal 40,5% bzw. 26,4% jeweils in der Dosisgruppe mit 1200mg/d (bei korrespondierenden Placeboraten von 13,8% bzw. 6,7%).
- Mit einer Ausnahme (Studie 3065A1-205, 600mg/d) sind alle beobachteten Unterschiede in den Raten gegenüber Placebo statistisch signifikant erhöht.

Direkte Meta-Analyse für die „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population):

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosispezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Retigabin zu Placebo und einmal gepoolt über alle Retigabin-Dosierungen zu Placebo angegeben.

Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Retigabin vs. Placebo. Im speziellen Fall gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ einer Schwindel (Dizziness) unter dem zu bewertenden Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 4-11: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Die Rate an Patienten mit Schwindel (Dizziness) ist sowohl für alle dosisspezifischen Gesamtschätzer als auch die dosisunabhängige Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht.

Die Heterogenität ist für alle Schätzungen niedrig, weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist ein Trend zu steigenden relativen Ereignisraten für Schwindel (Dizziness) mit steigender Retigabin-Dosis gegenüber Placebo zu konstatieren.

Dies ist für den Endpunkt „Rate an Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ als Beleg für einen Schaden von Retigabin versus Placebo einzustufen.

4.3.1.3.13 Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) (Safety Population) – RCT

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vor. Die Analyse beruht für alle drei Studien auf der Safety Population.

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 von „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Erschöpfung (Fatigue) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-301	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Erschöpfung (Fatigue) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-302	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Erschöpfung (Fatigue) berichtet wurde.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) N (%)				Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600m g/d	RET 900m g/d	RET 1200 mg/d	PCB	RET 600m g/d	RET 900m g/d	RET 1200m g/d	RET 600mg/d vs. PCB	RET 900mg/d vs. PCB	RET 1200mg/ d vs. PCB
3065A1-205	96	100	95	106	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA	NA	NA
VRX-RET-E22-301	152	-	-	153	12 (7,9)	-	-	24 (15,7)	-	-	2,17 (1,04- 4,52)
VRX-RET-E22-302	179	181	178	-	5 (2,8)	31 (17,1)	27 (15,2)	-	7,19 (2,73- 18,96)	6,22 (2,34- 16,56)	-

Abkürzung: NA = nicht auswertbar

Quelle: Studienberichte (siehe Modul 5)

Odds Ratios: eigene Berechnungen

Zusammenfassende Beschreibung für die Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) (Safety Population):

- Es ist kein deutlicher Trend bzgl. der Dosisabhängigkeit für die Häufigkeit der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) zu erkennen. Die Raten betragen maximal 17,1% in der 600mg/d Dosierung (Studie VRX-RET-E22-302) bzw. 15,7% in der 1200mg/d Dosierung (Studie VRX-RET-E22-301) (bei korrespondierenden Placeboraten von 2,8% bzw. 7,9%).
- In der Phase 2 Studie 3065A1-205 wurde für keinen der Behandlungsarme (d.h. alle Retigabin Dosierungen bzw. Placebo) Erschöpfung (Fatigue) als Unerwünschtes Ereignis berichtet. Ein Schätzwert für den Unterschied jeweils gegenüber Placebo kann daher per definitionem nicht angegeben werden.
- Für die beiden Phase 3 Studien (VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) sind im direkten Vergleich der einzelnen Dosierungen versus Placebo alle beobachteten Raten statistisch signifikant erhöht

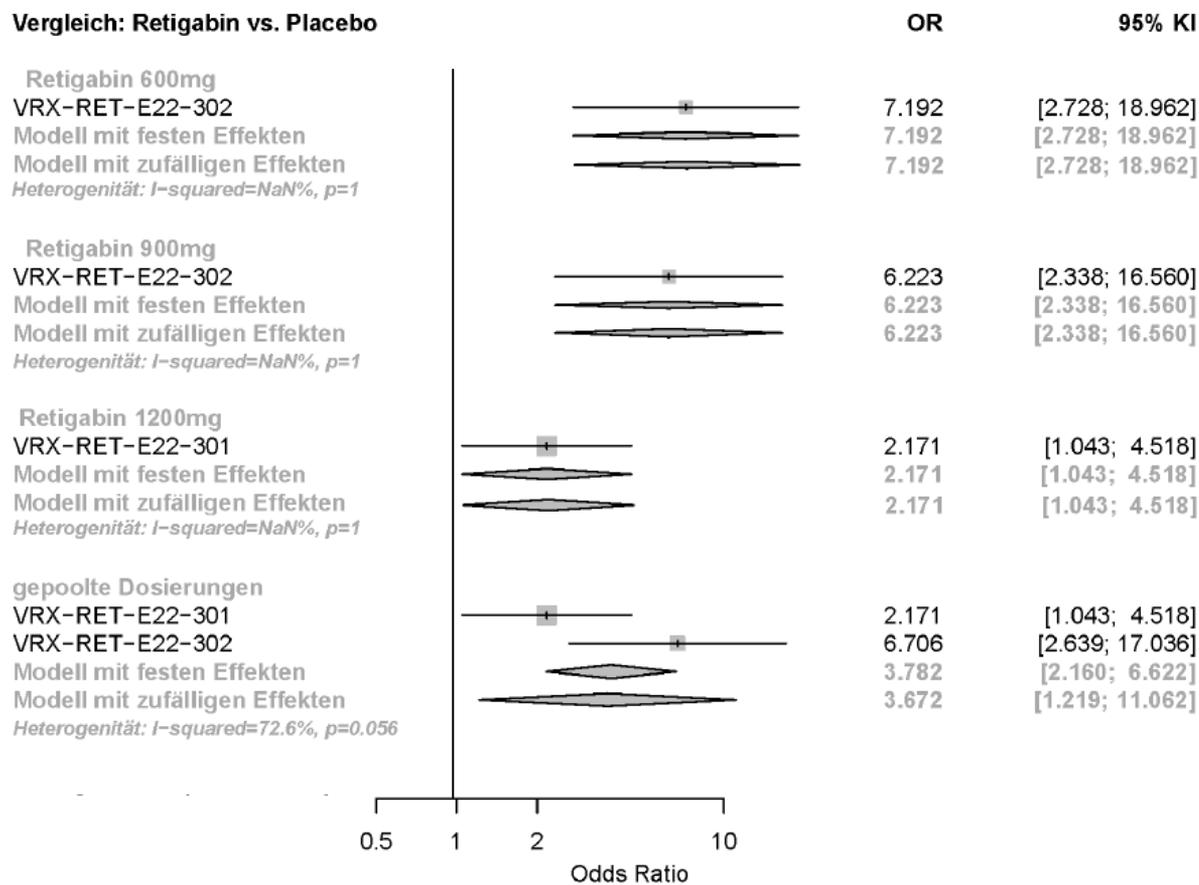
Direkte Meta-Analyse für die „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population):

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Retigabin zu Placebo und einmal gepoolt über alle Retigabin-Dosierungen zu Placebo angegeben.

Da in der Studie 3065A1-205 keine Ereignisse für diesen Endpunkt berichtet wurden, gehen in die Meta-Analyse nur die Daten der beiden Phase 3 Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302 ein.

Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Retigabin vs. Placebo. Im speziellen Fall gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ einer Erschöpfung (Fatigue) unter dem zu bewertenden Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 4-12: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall, NaN = nicht durchführbar

Die Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) ist in der dosisunabhängigen Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. In die Analyse der dosisspezifischen Raten geht für diesen Endpunkt jeweils nur eine Studie (VRX-RET-E22-302: 600mg/d bzw. 900mg/d; VRX-RET-E22-301: 1200mg/d) ein. Die Ergebnisse entsprechen daher jeweils dem Ergebnis der studienspezifischen Betrachtung und ein Modell mit zufälligen Effekten macht in diesen Fällen keinen Sinn.

Die Heterogenität für die dosisunabhängige Gesamtschätzung ist mäßig.

Ein Trend dahingehend, dass die relativen Ereignisraten für Erschöpfung (Fatigue) mit steigender Retigabin-Dosis gegenüber Placebo zunehmen, ist nicht auszumachen.

Insgesamt sind die Ergebnisse für den Endpunkt „Rate an Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ als Beleg für einen Schaden von Retigabin versus Placebo einzustufen.

4.3.1.3.1.14 Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) (Safety Population) – RCT

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population) 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
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vor. Die Analyse beruht für alle drei Studien auf der Safety Population.

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Müdigkeit (Somnolence) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-301	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Müdigkeit (Somnolence) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-302	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Müdigkeit (Somnolence) berichtet wurde.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) N (%)				Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall)		
	PCB	RET 600m g/d	RET 900m g/d	RET 1200 mg/d	PCB	RET 600m g/d	RET 900m g/d	RET 1200m g/d	RET 600mg/d vs. PCB	RET 900mg/d vs. PCB	RET 1200mg/ d vs. PCB
3065A1-205	96	100	95	106	6 (6,3)	17 (17,0)	20 (21,1)	24 (22,6)	3,07 (1,16- 8,16)	4,00 (1,53- 10,47)	4,39 (1,71- 11,28)
VRX-RET- E22-301	152	-	-	153	27 (17,8)	-	-	48 (31,4)	-	-	2,12 (1,24- 3,63)
VRX-RET- E22-302	179	181	178	-	18 (10,1)	26 (14,4)	47 (26,4)	-	1,50 (0,79- 2,85)	3,21 (1,78- 5,79)	-

Quelle: Studienberichte (siehe Modul 5)

Odds Ratios: eigene Berechnungen

Zusammenfassende Beschreibung für die Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) (Safety Population):

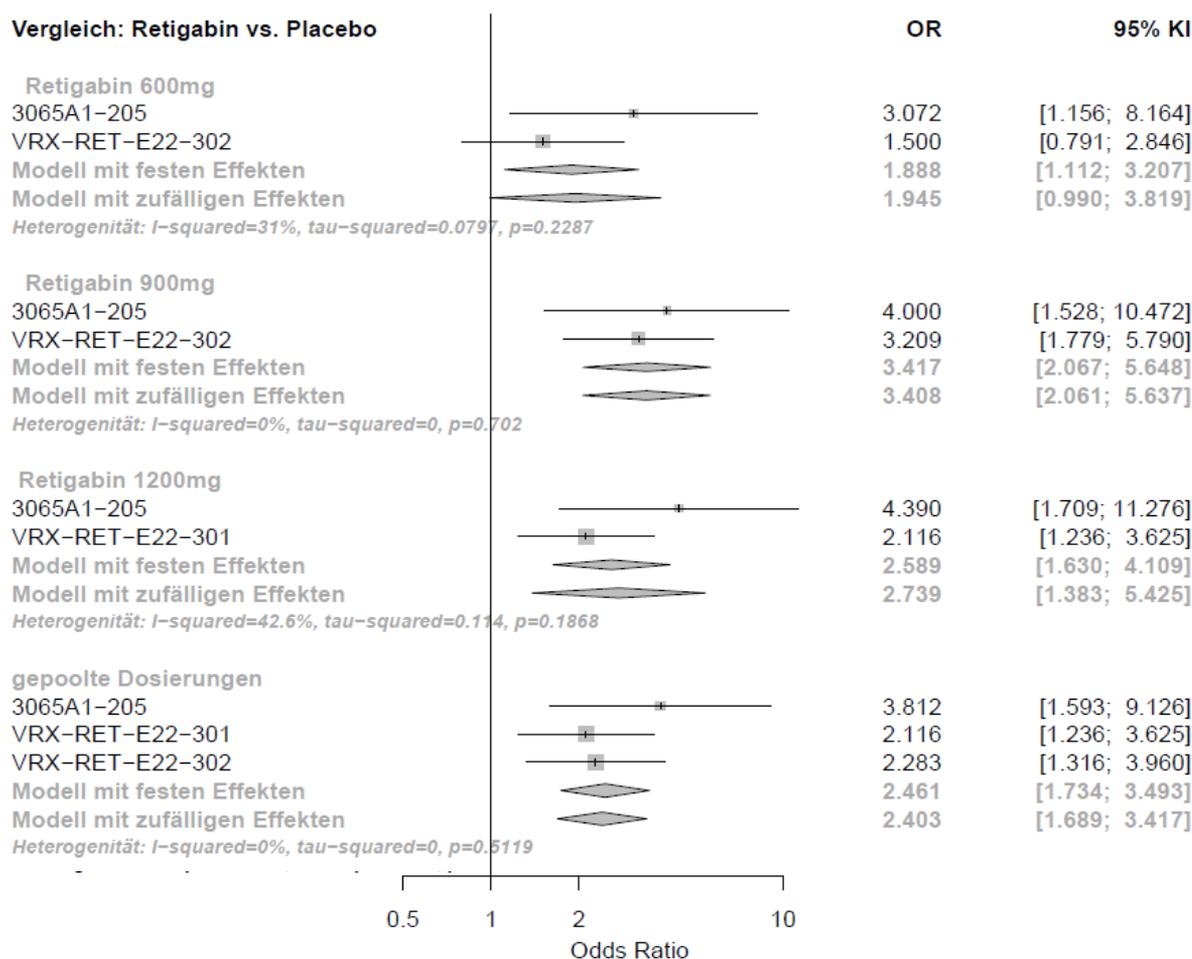
- Die Häufigkeit der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) nimmt tendenziell mit steigender Dosis zu. Die Raten betragen maximal 31,4% in der 1200mg/d Dosierung (Studie VRX-RET-E22-301) bzw. 26,4% in der 900mg/d Dosierung (Studie VRX-RET-E22-302) (bei korrespondierenden Placeboraten von 17,8% bzw. 10,1%).
- Mit einer Ausnahme (Studie VRX-RET-E22-302, 600mg/d) sind alle beobachteten Unterschiede in den Raten gegenüber Placebo statistisch signifikant erhöht.

Direkte Meta-Analyse für die „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population):

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosispezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Retigabin zu Placebo und einmal gepoolt über alle Retigabin-Dosierungen zu Placebo angegeben.

Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Retigabin vs. Placebo. Im speziellen Fall gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ einer Müdigkeit (Somnolence) unter dem zu bewertenden Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 4-13: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population) für das zu bewertende Arzneimittel (Retigabin) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Die Rate an Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) ist sowohl für alle dosisspezifischen Gesamtschätzer als auch die dosisunabhängige Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht.

Die Heterogenität ist für alle Schätzungen niedrig, weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist kein Trend zu steigenden relativen Ereignisraten für Müdigkeit (Somnolence) mit steigender Retigabin-Dosis gegenüber Placebo zu konstatieren.

Dies ist für den Endpunkt „Rate an Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ als Beleg für einen Schaden von Retigabin versus Placebo einzustufen.

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 0.

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.

Wie im Methodenteil beschrieben und begründet, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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 4.3.1.3 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.

Nutzen (abgeleitet aus der direkten Meta-Analyse):

Die folgende Zusammenfassung zeigt die Ergebnisse der Modelle mit zufälligen Effekten zum Nutzen aus der direkten Meta-Analyse für das zu bewertende Arzneimittel.

50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,53 (1,62 – 3,95). Der deutliche, statistisch signifikante Effekt von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich der 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (EMA-Definition, mITT- bzw. ITT-Populationen) im Ergebnis dieser Meta-Analyse stellt einen belastbaren Nutzenbeleg dar.

50%-Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,81 (2,10 – 3,78). Der deutliche, statistisch signifikante Effekt von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich der 50% Responder-Rate in der Doppelblindphase (FDA-Definition, basierend auf der mITT- bzw. ITT-Populationen) im Ergebnis dieser Meta-Analyse stellt einen belastbaren Nutzenbeleg dar. Dieser Nutzenbeleg unterstützt überzeugend und konsistent den Nutzenbeleg für die „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“.

Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,42 (1,06 – 5,53). Der deutliche, statistisch signifikante Effekt von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich der Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (EMA-Definition, mITT- bzw. ITT-Populationen) im Ergebnis dieser Meta-Analyse stellt einen belastbaren Nutzenbeleg dar.

Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,43 (0,88 – 6,74). Der deutliche, statistisch jedoch nicht signifikante Effekt von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich der Rate anfallsfreier Patienten in der Doppelblindphase (basierend auf der mITT- bzw. ITT-Population) im

Ergebnis dieser Meta-Analyse stellt keinen Nutzenbeleg dar, jedoch stützt er den Nutzenbeleg für die „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (4.3.1.3.1.3) im Sinne einer Plausibilitätsprüfung und Sensitivitätsanalyse.

Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score:

Die Effect Size, Hedges' g , (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt -0,18 (-0,37;-0,002; bedeutet Verbesserung), d.h. es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Retigabin vor. Insgesamt stellt der statistisch signifikante Effekt von Retigabin im Vergleich zu Placebo bezüglich des CGI Improvement Scores einen Beleg für einen Nutzen dar.

Für den Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score lässt sich aus den Studien Studie 3065A1-205 (mITT-Population) und VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302 (ITT) ein statistisch signifikanter Effekt für Retigabin (alle Dosierungen gepoolt) versus Placebo erkennen. In die Berechnung der dosisspezifischen Schätzer geht für diesen Endpunkt jeweils nur eine Studie (VRX-RET-E22-302: 600mg/d bzw. 900mg/d; VRX-RET-E22-301: 1200mg/d) ein, da in der 3065A1-205 der CGI abweichend erhoben wurde. Die Ergebnisse entsprechen daher jeweils dem Ergebnis der studienspezifischen Betrachtung und ein Modell mit zufälligen Effekten macht in diesen Fällen keinen Sinn. Es ist kein Trend hinsichtlich der unterschiedlichen Dosierungen auf die Effektschätzer zu erkennen.

Patient Global Impression (PGI) Score:

Die Effect Size, Hedges' g , (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt -0,24 (-0,52;0,04; bedeutet Verbesserung). Für den Patient Global Impression (PGI) Score lässt sich kein statistisch signifikanter Effekt für Retigabin (alle Dosierungen gepoolt) versus Placebo im Modell mit zufälligen Effekten erkennen. Insgesamt lässt das Ergebnis von Retigabin (gepoolte Dosierungen) im Vergleich zu Placebo bezüglich des PGI Scores keinen Beleg für einen Nutzen zu.

In die Berechnung der dosisspezifischen Schätzer geht für diesen Endpunkt jeweils nur eine Studie (VRX-RET-E22-302: 600mg/d bzw. 900mg/d; VRX-RET-E22-301: 1200mg/d) ein, da in der 3065A1-205 der PGI abweichend erhoben wurde. Die Ergebnisse entsprechen daher jeweils dem Ergebnis der studienspezifischen Betrachtung und ein Modell mit zufälligen Effekten macht in diesen Fällen keinen Sinn. Grundsätzlich sind die Effektstärken unter der niedrigen Dosierung (600mg/d) am deutlichsten ausgeprägt. Durch den schwachen Effekt unter der hohen Dosierung (1200mg/d), der vermutlich den zunehmenden Nebenwirkungen unter dieser Dosierung zugeschrieben werden kann, wird für die dosisunspezifische Analyse im Modell mit zufälligen Effekten keine statistische Signifikanz erreicht.

Lebensqualität (QOLIE-31-P):

Aus methodischen Gründen wurde zur Lebensqualität keine direkte Meta-Analyse gerechnet. Eine direkte Meta-Analyse wurde für den Endpunkt „Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment“ nicht durchgeführt. Die Mittelwerte am Ende der Erhaltungsphase besitzen wenig Interpretationspotential, wenn sie nicht in Bezug zu den jeweiligen Baselinewerten

gesetzt werden. Da jedoch keine genauen Daten zu den Veränderungen gegenüber Baseline aus den Studienberichten vorliegen, können solche Veränderungen hier nicht abgebildet werden. Desweiteren würde in die dosisspezifische Analyse jeweils nur eine Studie eingehen, weshalb eine Meta-Analyse hier dem jeweiligen Ergebnis auf Studienebene entspricht.

Studienabbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,98 (2,06 – 4,32). Die Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse ist auf jedem Dosis-Niveau und in der dosisunabhängigen Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. Dies stellt einen Schadensbeleg für Retigabin dar.

Studienabbruchrate aus jedwedem Grund:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,32 (1,73 – 3,11). Die Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund ist auf jedem Dosis-Niveau und in der dosisunabhängigen Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. Für die Interpretation bezogen auf kausal auf Retigabin beziehbare Abbruchgründe sollte dieser Endpunkt u.E. nicht herangezogen werden, jedenfalls nicht unabhängig von der „Abbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse“.

Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 3,00 (1,34 - 6,69). Die Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxia) für die dosisunabhängige Gesamtschätzung ist im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht ist, dies ist somit ein Beleg für einen Schaden durch Retigabin gegenüber Placebo.

Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 1,53 (0,90 - 2,60). Für Übelkeit (Nausea) wurde sowohl für die dosisspezifischen als auch für die dosisunabhängigen Schätzungen ein (wenn auch nicht statistisch signifikanter) Effekt für Retigabin gegenüber Placebo gefunden, dies ist kein Schadensbeleg.

Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 4,10 (2,77 - 6,06). Die Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness) für die dosisunabhängige Gesamtschätzung ist im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht ist, dies ist somit ein Beleg für einen Schaden durch Retigabin gegenüber Placebo.

Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 3,67 (1,22 - 11,06). Die Rate der Patienten mit Erschöpfung

(Fatigue) für die dosisunabhängige Gesamtschätzung ist im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht ist, dies ist somit ein Beleg für einen Schaden durch Retigabin gegenüber Placebo.

Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,40 (1,69 - 3,42). Die Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) für die dosisunabhängige Gesamtschätzung ist im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht ist, dies ist somit ein Beleg für einen Schaden durch Retigabin gegenüber Placebo.

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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien mit Retigabin oder Lacosamid für den indirekten Vergleich beider Arzneimittel

Unter 4.3.1 sind die Studien des pharmazeutischen Unternehmers, Studien aus der Suche in Studienregistern sowie der resultierende Studienpool aus den einzelnen Suchschritten für das zu bewertende Arzneimittel Retigabin aufgeführt.

Im Folgenden sind der besseren Lesbarkeit halber die einzelnen Schritte aus 4.3.1. noch einmal aufgeführt.

4.3.2.1.1 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 4-60: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VRX-RET-E22-200/201	ja	abgeschlossen	24 Wochen	3 unterschiedliche Titrationsregime mit Retigabin bis max. 400mg/d / max. 1200mg/d / max. 2400mg/d (jeweils Gabe nur 2x täglich)
VRX-RET-E22-202	ja	abgeschlossen	15 Wochen	Add-on-Therapie zu 4 unterschiedlichen Monotherapien, (Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Topiramid) mit Retigabin bis max. 1600 (jeweils Gabe 2 oder 3x täglich)
3065A1-214	nein	abgeschlossen	7 Wochen (+ 3 Wochen Ausschleichen für Patienten, die nicht in die offene Nachverfolgungsstudie (216) eintreten wollten.)	Placebo 3 unterschiedliche Titrationsregime mit Retigabin bis max. 1200mg/d
3065A1-205	ja	abgeschlossen	24 Wochen (+ 5 Wochen Interim-Phase vor Extensionsstudie)	Placebo Retigabin 600mg/d Retigabin 900mg/d Retigabin 1200mg/d
VRX-RET-E22-301	ja	abgeschlossen	26 Wochen (+ 6 Wochen Transition-Phase vor Extensionsstudie)	Placebo Retigabin 1200mg/d
VRX-RET-E22-302	ja	abgeschlossen	24 Wochen (+ 4 Wochen Transition-Phase vor Extensionsstudie)	Placebo Retigabin 600mg/d Retigabin 900mg/d

Es laufen derzeit keine randomisierten Studien mit Retigabin in der zugelassenen Indikation.

Es wurden für Retigabin keine randomisierten Studien mit einer iv-Formulierung durchgeführt.

Da GSK nicht der pharmazeutische Unternehmer für Lacosamid ist, können hier keine Angaben gemacht werden, stattdessen wird auf die bibliographische Literaturrecherche und die Suche in den Studienregistern verwiesen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-60 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.

Der Studienstatus ist abgebildet zum 5.10.2011.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-60 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VRX-RET-E22-200/201	Randomisierter Vergleich dreier Aufdosierungsschemata bei Patienten → vergleichende Wirksamkeits-Beurteilung nicht möglich für zugelassene Anwendung, zudem abweichend von der Zulassung 2xtägliche Gabe und Maximaldosis in einem Arm 2400mg/d.
VRX-RET-E22-202	Randomisierter Vergleich von Retigabin (BID oder TID bis zu 1600 mg/Tag) als Zusatztherapie zu jeweils einer bestimmten Antiepileptika-Monotherapie (Valproinsäure, Carbamazepin, Phenytoin oder Topiramal) → vergleichende Wirksamkeits-Beurteilung wegen fehlender Placebo-Kontrolle nicht möglich für zugelassene Anwendung, zudem abweichend von der Zulassung z.T. 2xtägliche Gabe mit bis zu 1600mg/d
3065A1-214	Randomisierter Vergleich dreier Aufdosierungsschemata bei Patienten → nur die langsamste Aufdosierung ist zugelassen → vergleichende Wirksamkeits-Beurteilung nicht möglich für zugelassene Anwendung

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

4.3.2.1.1.2 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.

Es wurde am 5.10.2011 eine bibliographische Literaturrecherche für Retigabin und Lacosamid durchgeführt (zu den Suchstrategien siehe die Anhänge 4-A und 4-B).

Hierbei wurden, da keine direkten Vergleichsstudien beider Substanzen vorliegen (nicht von GSK durchgeführt / die Firma UCB, die Vimpat® vermarktet, konnte vor der Zulassung von Trobalt® ebenfalls keine direkte Vergleichsstudie durchführen), in der bibliographischen Literaturrecherche placebokontrollierte Studien beider Substanzen gesucht (siehe Dokumentation der Suchstrategien in Anhang 4-A).

Die Einzelheiten zu den bei jedem Suchschritt erzielten Treffern können den beiden nachfolgenden Flussdiagrammen entnommen werden.

Es wurden für Retigabin und Lacosamid jeweils 3 relevante Treffer (insgesamt 6) identifiziert, die ebenfalls jeweils 3 placebokontrollierten Studien für jede Substanz (insgesamt 6) entsprachen.

Flussdiagramm zu Retigabin

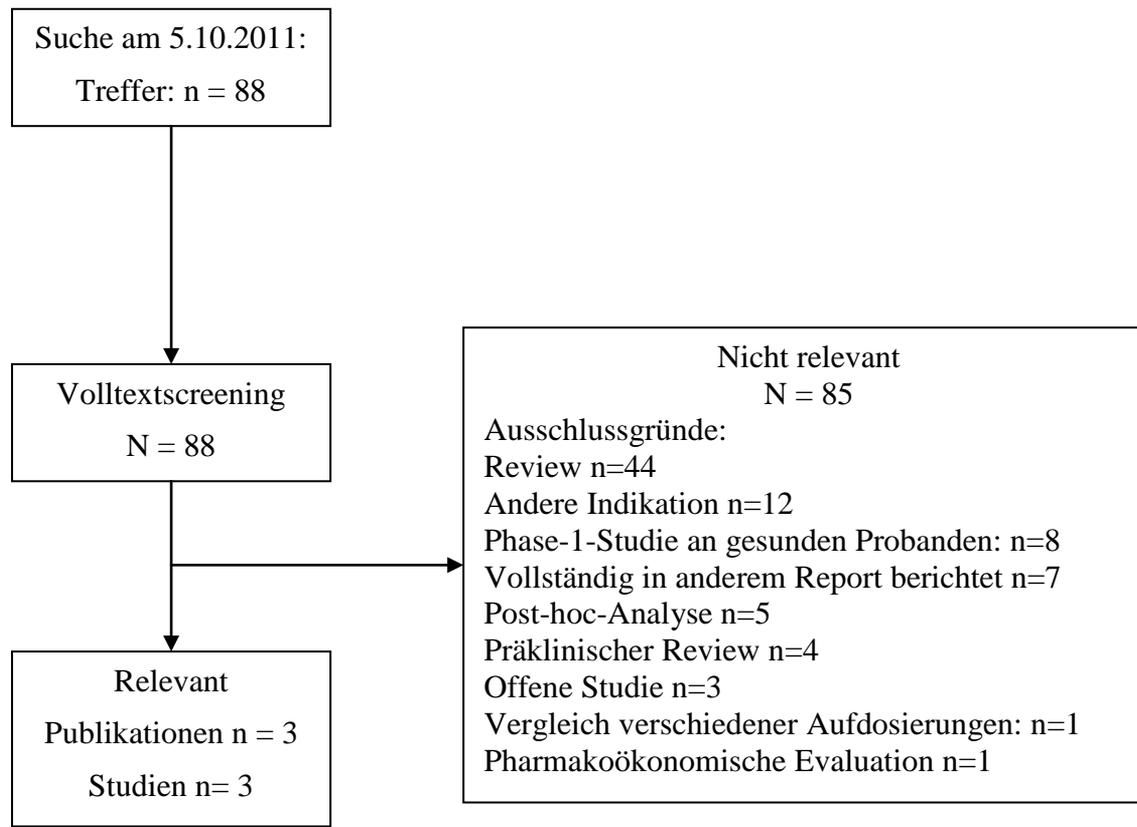


Tabelle 4-62: Studien aus bibliographischer Literaturrecherche zu Retigabin

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
3065A1-205 (¹ Porter et al. 2007)	Ja	abgeschlossen	24 Wochen	Placebo Retigabin 600/900/1200mg/d
VRX-RET-E22-301 (² French et al. 2011)	Ja	abgeschlossen	26 Wochen	Placebo Retigabin 1200mg/d
VRX-RET-E22-302 (³ Brodie et al. 2010)	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Placebo Retigabin 600/900mg/d

Flussdiagramm zu Lacosamid

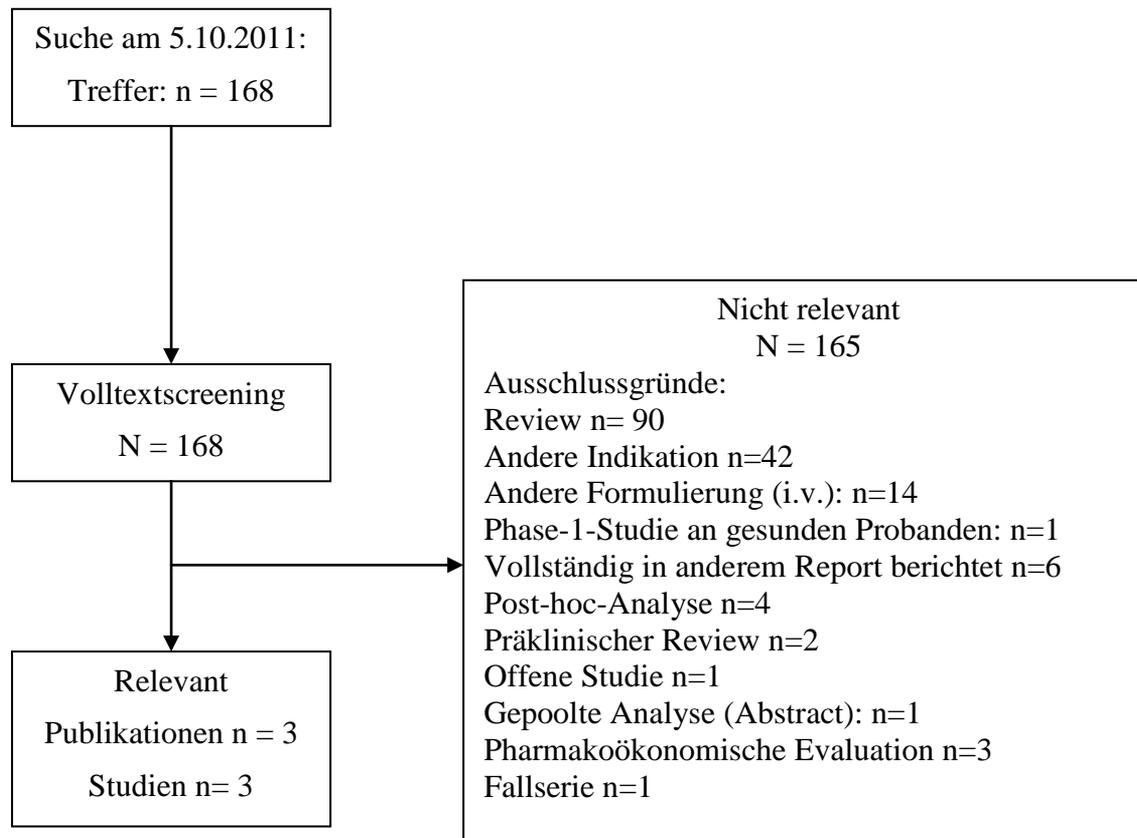


Tabelle 4-63: Studien aus bibliographischer Literaturrecherche zu Lacosamid

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
SP-667 (⁴ Ben-Menachem et al. 2007)	Ja	abgeschlossen	26 Wochen	Placebo Lacosamid 200/400/600mg/d
SP-754 (⁵ Chung et al. 2010)	Ja	abgeschlossen	26 Wochen	Placebo Lacosamid 400/600mg/d
SP-755 (⁶ Halász et al. 2009)	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Placebo Lacosamid 200/400mg/d

4.3.2.1.1.3 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 4-60) 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 4-64: 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)
VRX-RET-E22-302	Gefunden in: <ul style="list-style-type: none"> clinicaltrials.gov NCT00235755 (²³Valeant Pharmaceuticals North America 2009) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00235755 (²⁴Valeant Pharmaceuticals North America 2010) in beiden Registern keine Studienergebnisse hinterlegt 	Ja	n.d.
VRX-RET-E22-301	Gefunden in: <ul style="list-style-type: none"> clinicaltrials.gov NCT00232596 (²⁵Valeant Pharmaceuticals North America 2011) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00232596 (²⁶Valeant Pharmaceuticals North America 2010) in beiden Registern keine Studienergebnisse hinterlegt 	Ja	n.d.
In <i>Clinicalstudy results.org</i> wurden für retigabine OR ezogabine OR potiga OR trobalt keine Studien gefunden			
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.			
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Tabelle 4-65: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid

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)
SP-754	Gefunden in: <ul style="list-style-type: none"> clinicaltrials.gov NCT00136019 (³¹UCB Pharma 2010) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00136019 (³²UCB Pharma 2010) Clinicalstudyresults.org: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_8278_0.pdf (³³UCB Pharma 2008) 	Nein (Liste liegt nicht vor)	ja
SP-755	Gefunden in: <ul style="list-style-type: none"> clinicaltrials.gov NCT00220415 (³⁴UCB Pharma 2010) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00220415 (³⁵UCB Pharma 2010) Clinicalstudyresults.org: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_8279_0.pdf (³⁶UCB Pharma 2008) 	Nein (Liste liegt nicht vor)	ja
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.</p>			

4.3.2.1.1.4 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, 0 und 0) 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 Zwischenzeilen-

überschriften 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 4-66: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Retigabin

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						
3065A1-205	Ja	Ja	Ja (Wyeth)	Ja (²⁷ Valeant Pharmaceutic als 2009) [siehe Modul 5]	nein	Ja (¹ Porter et al. 2007)
VRX-RET-E-22-301	Ja	Ja	Ja (Valeant)	Ja (²⁸ Valeant Pharmaceutic als 2009) [siehe Modul 5]	Ja (clinicaltrials.gov: NCT00232596) (²⁵ Valeant Pharmaceuticals North America 2011)	Ja (² French et al. 2011)
VRX-RET-E-22-302	ja	ja	Ja (Valeant)	Ja (²⁹ Valeant Pharmaceutic als 2009) [siehe Modul 5]	Ja (clinicaltrials.gov: NCT00235755) (²³ Valeant Pharmaceuticals North America 2009)	Ja (³ Brodie et al. 2010)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n): keine Studien						
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.						

Es existieren keine Studien mit einem direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lacosamid).

Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-67: Studienpool – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid

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						
SP-667	Ja	Nein	Ja (Schwarz Pharma/UCB)	Nein	Nein	Ja (⁴ Ben-Menachem et al. 2007)
SP-754	Ja	Nein	Ja (Schwarz Pharma / UCB)	Nein	Ja (clinicaltrials.gov: NCT00136019) (³¹ UCB Pharma 2010)	Ja (⁵ Chung et al. 2010)
SP-755	Ja	Nein	Ja (Schwarz Pharma/UCB)	Nein	Ja (clinicaltrials.gov: NCT00220415) (³⁴ UCB Pharma 2010)	Ja (⁶ Halász et al. 2009)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie: keine Studien						
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.						

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.

4.3.2.1.2.1 Studiendesigns und Studienpopulationen

In den folgenden Abschnitten werden die Studien zum zu bewertenden Arzneimittel (Retigabin) nicht nochmals charakterisiert: Alle diesbezüglichen Angaben sind den analogen Abschnitten „4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen“ sowie „4.3.1.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene“ sowie den dazugehörigen Abschnitten der Anhänge 4-F und 4-G zu entnehmen.

Als Grundlage des indirekten Vergleichs dienten die Vollpublikationen der Studien SP-667 (⁴Ben-Menachem et al. 2007), SP-755 (⁶Halász et al. 2009) und SP-754 (⁵Chung et al. 2010). Diese drei Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid sind placebo-kontrollierte RCT.

Tabelle 4-68: 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
SP-667	RCT, doppelblind, parallel	Epilepsiepatienten 18-65 Jahre mit ≥ 4 fokalen Anfällen/Monat mit und ohne sekundäre Generalisierung (Zusatztherapie zu 1- 2 Antiepileptika bei lange bestehender Epilepsie, mit oder ohne Vagus-Nerv- Stimulation).	Placebo (n=97) Lacosamid 200mg/d (n=107) Lacosamid 400mg/d (n=108) Lacosamid 600mg/d (n=106)	Baseline: 8 Wochen Aufdosierung: 6 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	Europa (Deutschland, Ungarn, Litauen, Polen, Schweden, Schweiz, UK) USA 2/2002-5/2004	<u>Primärer Endpunkt:</u> 1. Reduktion der Anfallsfrequenz innerhalb von 28 Tagen im Vergleich von Baseline zur Erhaltungsphase 2. Ansprechrte: Mind. 50% Reduktion der Anfallsfrequenz im Vergleich von Baseline zur Erhaltungsphase <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz, Anfallsfreiheit, Anteil der anfallsfreien Tage Clinical Global Improvement Score (CGIC) und Lebensqualität (QOLIE-31)
SP-755	RCT, doppelblind, parallel	Epilepsiepatienten 16-70 Jahre mit ≥ 4 fokalen Anfällen/Monat mit und ohne sekundäre Generalisierung	Placebo (n=163) Lacosamid 200mg/d (n=163) Lacosamid 400mg/d (n=159)	Baseline: 8 Wochen Aufdosierung: 4 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	Australien Europa (Kroatien, Tschechische Republik, Finnland, Frankreich, Deutschland,	<u>Primäre Endpunkte:</u> 1. Veränderung der Anfallsfrequenz innerhalb von 28 Tagen im Vergleich von Baseline zur Erhaltungsphase

		(Zusatztherapie zu 1-3 Antiepileptika bei lange bestehender Epilepsie, mit oder ohne Vagus-Nerv-Stimulation). Es liegen keine Informationen vor, wieviele Patienten unter 18 Jahren waren.		Umstellungs- oder Ausschleichphase: 2 Wochen	Ungarn, Litauen, Polen, Rußland, Spanien, Schweden, UK) 6/2004-1/2006	2. 50% Responder -Rate (Patienten, die eine um 50% oder größere Reduktion der Anfallsfrequenz erfahren) innerhalb von 28 Tagen im Vergleich von Baseline zur Erhaltungsphase <u>sekundäre Endpunkte:</u> Prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz innerhalb von 28 Tagen im Vergleich von Baseline zur Erhaltungsphase, Zahl und Anteil der Patienten mit Anfallsfreiheit über die Erhaltungsphase hinaus, Anteil der anfallsfreien Tage bei Patienten in der Erhaltungsphase
SP-754	RCT, doppelblind, parallel	Epilepsiepatienten 16-70 Jahre mit ≥ 4 fokalen Anfällen/Monat mit und ohne sekundäre Generalisierung (Zusatztherapie zu 1-3 Antiepileptika bei lange bestehender Epilepsie). Es liegen keine Informationen vor, wieviele Patienten unter 18 Jahren waren.	Placebo (n=104) Lacosamid 400mg/d (n=201) Lacosamid 600mg/d (n=97)	Baseline: 8 Wochen Aufdosierung: 6 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen Umstellungsphase: 2 Wochen oder Ausschleichphase: 3 Wochen	USA 3/2004-8/2006	<u>Primäre Endpunkte:</u> Änderung der Anfallsfrequenz innerhalb von 28 Tagen von der Baseline zur Erhaltungsphase Anteil der Patienten, die eine Reduktion der Anfallsfrequenz um 50% oder mehr im Vergleich von Baseline zur Erhaltungsphase zeigten <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz innerhalb

von 28 Tagen im Vergleich von Baseline zur Erhaltungsphase.
75% Responder -Rate in der Erhaltungsphase gegenüber Baseline
Zahl und Anteil der Patienten mit Anfallsfreiheit über die Erhaltungsphase hinaus.
Prozentsatz der anfallsfreien Tage in der Erhaltungsphase
Änderung der Anfallsfrequenz und der 50% Responder-Rate differenziert nach Anfallstypen (z.B. komplex fokale oder sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei Patienten, die diese Anfallstypen in der Baselinephase zeigten)

Tabelle 4-69: Charakterisierung der Interventionen - RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
SP-667	1-2 AED + Placebo (orale Tablette)	1-2 AED + Lacosamid 200mg/d (orale Tablette)	1-2 AED + Lacosamid 400mg/d (orale Tablette)	1-2 AED + Lacosamid 600mg/d (orale Tablette)	<ol style="list-style-type: none"> 8 -Wöchige Baseline-Phase zur Erhebung der Anfallsfrequenz Titration über 6 Wochen, dann ggfs. Herabdosierung um max. 100mg/d bei nicht-tolerierbaren UEs 12-Wöchige Erhaltungsphase ohne Möglichkeit der Dosismodifikation Nach der Erhaltungsphase hatten die Patienten die Möglichkeit an einer offenen Extensionsstudie teilzunehmen <i>Entweder</i> Ausschleichen über 3 Wochen <i>oder</i> Übergang in offene Extensionsstudie
SP-755	1-3 AED + Placebo (orale Tablette)	1-3 AED + Lacosamid 200mg/d (orale Tablette)	1-3 AED + Lacosamid 400mg/d (orale Tablette)		<ol style="list-style-type: none"> 8-Wöchige Baseline-Phase zur Erhebung der Anfallsfrequenz Forcierte Titration über 4 Wochen. Am Ende der Titrationsphase Möglichkeit zur einmaligen Dosisreduktion um 100mg/d bei Auftreten von nicht-tolerierbaren UEs. 12-Wöchige Erhaltungsphase <i>Entweder</i> Ausschleichen über 2 Wochen <i>oder</i> zweiwöchiger Übergang in eine offene Extensionsstudie, dabei Einstellung auf die Dosis 200mg/d
SP-754	1-3 AED + Placebo (orale Tablette)	1-3 AED + Lacosamid 400mg/d (orale Tablette)	1-3 AED + Lacosamid 600mg/d (orale Tablette)		<ol style="list-style-type: none"> 8-Wöchige Baseline-Phase zur Erhebung der Anfallsfrequenz Forcierte Titration über 6 Wochen mit Möglichkeit zur einmaligen Dosisreduktion um 100mg/d 12-Wöchige Erhaltungsphase, keine

	Möglichkeit der Dosisanpassung
	4. <i>Entweder</i> Ausschleichen über 3 Wochen <i>oder</i> zweiwöchige Dosierung zum Übergang in offene Extensionsstudie

AED = Anti-Epileptic Drug

Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Safety Population)

Studie Gruppe	Ra ndo mis iert N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig		
				Mediane Anfalls- frequenz zu Baseline / 28 d	Mittlere Krankheits- Dauer (Jahre)	AED- Komedikation (% Pat. mit 1/2/3 AEDs)
SP-667						
Placebo	97	38,9	52 / 48	11-13	24,6	
Lacosamid 200mg/d	107	39,9	57 / 43	11-13	25,1	Keine Daten angegeben
Lacosamid 400mg/d	108	41,2	51 / 49	11-13	24,7	
Lacosamid 600mg/d	106	39,4	58 / 42	11-13	23,6	
SP-755						
Placebo	163	38,5	44,2 / 55,8	9,9	21,1	13,2/51,6/35,2
Lacosamid 200mg/d	163	36,9	44,8 / 55,2	11,5	22,9	10,6/48,1/41,3
Lacosamid 400mg/d	159	37,9	56,6 / 43,4	10,3	22,8	15,8/50/34,2
SP-754						
Placebo	104	38,1	52,9 / 47,1	15	25,4	17,3/51,9/30,8
Lacosamid 400mg/d	204	39,1	49 / 51	11,5	24,5	17,9/54,7/27,4
Lacosamid 600mg/d	97	36,8	51,5 / 48,5	16,5	23,4	18,6/58,8/22,7

AED = Anti-Epileptic Drug

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

Diese drei Zulassungsstudien weisen ein sehr ähnliches Design auf. Die oben aufgeführten und folgenden Informationen wurden aus den zugehörigen Publikationen entnommen, vollständige Studienberichte waren nicht einsehbar:

Es handelt sich sämtlich um multizentrische randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudien, in denen die drei verschiedenen Lacosamid-Dosierungen 200mg/d, 400mg/d und 600mg/d gegen Placebo verglichen werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Studie SP-667 alle diese drei Dosierungen in einer einzigen Studie gegen Placebo verglich, während die beiden Studien SP-755 und SP-754 nur 200mg/d und 400mg/d bzw. 400mg/d und 600mg/d gegen Placebo verglichen (Beachte: die Dosierung 600mg/d ist in der EU und somit in Deutschland nicht zugelassen!).

In allen Studien wurde in einer prospektiven Baseline-Phase über 8 Wochen die durchschnittliche Anfallsfrequenz pro 28 Tage ermittelt, die dann gegen den therapeutischen Effekt unter der Prüfmedikation untersucht wurde. Die Aufdosierung mit gleichen Titrationsschritten dauerte in diesen drei Studien je nach eingesetzten Dosierungen 4-6 Wochen. Die Erhaltungsphase dauerte 12 Wochen. In allen drei Studien wurde den Patienten angeboten, an einer offenen Extensionsstudie teilzunehmen.

Die Zielpopulation waren Patienten mit fokalen Anfällen, die trotz Einnahme von 1-2 (SP-667) bzw. 1-3 (SP-755 und SP-754) Antiepileptika mindestens 4 fokale Anfälle/28 Tage in der prospektiven Baseline-Phase aufwiesen. Die Demographie dieser Studien zeigte, dass vergleichbar schwer erkrankte Patienten eingeschlossen wurden:

- Das Durchschnittsalter lag in allen Studien etwa zwischen 35 und 41 Jahre.
- Es liegen keine Informationen vor, wieviele Patienten in den Studie SP-754 und SP-755 unter 18 Jahren waren. Angesichts des Durchschnittsalters und der Standardabweichung, das mit dem der Retigabin-Studien vergleichbar ist, kann davon ausgegangen werden, dass es sich um eine sehr kleine Minderheit der eingeschlossenen Patienten handelt (zum Vergleich: Bei Retigabin waren 1,5% der Patienten in der Studie 3065A1-205 unter 18 Jahren).
- Die Patienten waren in allen Studien durchschnittlich etwa 22 Jahre erkrankt.
- Die mediane Anfallsfrequenz betrug zu Baseline in allen Studienarmen etwa 10-16 Anfälle/28 Tage.
- In allen Studienarmen nahm mehr als die Hälfte der Patienten mindestens 2 Antiepileptika zusätzlich zur Prüfmedikation ein.

Studienpopulationen:SP-667 (⁴Ben-Menachem et al. 2007):

- Safety Population: Alle Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation eingenommen haben (identisch mit der Population randomisierter Patienten).
- ITT: Alle Patienten, die mindestens eine Einnahme der Studienmedikation und mindestens eine Erhebung der Anfälle in der doppelblinden Phase (d.h. nach Baseline) aufweisen.

SP-754 und SP-755 (⁵Chung et al. 2010; ⁶Halász et al. 2009):

- Safety Population: Alle Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation eingenommen haben (identisch mit der Population randomisierter Patienten).
- ITT: Alle Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation eingenommen haben und mindestens eine Erhebung der Anfälle in der doppelblinden Phase (d.h. nach Baseline) aufweisen.
- EMA-ITT: Alle Patienten der ITT-Population, die mindestens einmal in der Erhaltungsphase Studienmedikation eingenommen und mindestens einmal eine Erhebung der Wirksamkeit durchlaufen haben.

Diese drei Zulassungsstudien zu Lacosamid sind den drei Zulassungsstudien zu Retigabin sehr ähnlich: Aufgrund der von den Zulassungsbehörden vorgegebenen Designs handelt es sich sämtlich um multizentrische randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudien mit insgesamt 3 zu untersuchenden Dosierungen, jeweils gegen Placebo. Bei den jeweiligen Phase-IIb-Studien (¹Porter et al. 2007; ⁴Ben-Menachem et al. 2007), wurden alle drei Dosierungen jeweils gegen Placebo verglichen, während in den Phase-III-Studien (⁶Halász et al. 2009; ⁵Chung et al. 2010; ³Brodie et al. 2010; ²French et al. 2011), nur jeweils 1-2 Dosierungen gegen Placebo verglichen wurden.

In allen Studien folgte auf eine prospektive Baseline-Phase über 8 Wochen eine Aufdosierung unterschiedlicher Länge und eine Erhaltungsphase von 8-12 Wochen.

Die Zielpopulation waren Patienten mit fokalen Anfällen, die trotz Einnahme von 1-2 oder bzw. 1-3 Antiepileptika mindestens 4 fokale Anfälle/28 Tage in der prospektiven Baseline-Phase aufwiesen. Die Demographie dieser Studien zeigte, dass vergleichbar schwer erkrankte Patienten eingeschlossen wurden.

Bezüglich der Patienten, Interventionen, Kontrollgruppen, Endpunkten und Studientyp sind die Studien somit gut vergleichbar.

4.3.2.1.2.2 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 4-71: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT mit der Vergleichstherapie Lacosamid

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
SP-667	unklar	unklar	Ja	Ja	nein	nein	niedrig
SP-754	Ja	unklar	Ja	Ja	nein	nein	niedrig
SP-755	Ja	unklar	Ja	Ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- Studie SP-667:** Trotz der aus der Originalpublikation (⁴Ben-Menachem et al. 2007) bestehen bleibenden Unklarheiten bezüglich der Details der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung gibt es u.E. keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotential, so dass nach den vorliegenden Kriterien die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet eingestuft werden kann. Zu dieser unserer Einschätzung trägt auch der Umstand bei, dass es sich bei dieser Studie um eine Zulassungsstudie handelt und die relevanten Zulassungsbehörden (FDA, EMA) unter Kenntnis der gesamten Studienberichte keine ersichtlich davon abweichende Einschätzung getroffen haben. Aufgrund des Zeitpunktes der Studiendurchführung galten diese Kriterien für Zulassungsstudien bereits als Standard, so dass davon ausgegangen wird, dass nur in der Publikation die genauen Beschreibungen hierzu fehlen.
- Studie SP-754:** Trotz der aus der Originalpublikation (⁵Chung et al. 2010) bestehend bleibenden Unklarheit bezüglich der Details der Verdeckung der Gruppenzuteilung gibt es u.E. keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotential, so dass nach den vorliegenden Kriterien die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet eingestuft werden kann. Zu dieser unserer Einschätzung trägt auch der Umstand bei, dass es sich bei dieser Studie um eine Zulassungsstudie handelt und die relevanten Zulassungsbehörden (FDA, EMA) unter Kenntnis der gesamten Studienberichte keine ersichtlich davon abweichende Einschätzung getroffen haben. Aufgrund des Zeitpunktes der Studiendurchführung galt

dieses Kriterium für Zulassungsstudien bereits als Standard, so dass davon ausgegangen wird, dass nur in der Publikation die genauen Beschreibungen hierzu fehlen.

- **Studie SP-755:** Trotz der aus der Originalpublikation (Halász et al. 2009) bestehend bleibenden Unklarheit bezüglich der Details der Verdeckung der Gruppenzuteilung gibt es u.E. keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotential, so dass nach den vorliegenden Kriterien die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet eingestuft werden kann. Zu dieser unserer Einschätzung trägt auch der Umstand bei, dass es sich bei dieser Studie um eine Zulassungsstudie handelt und die relevanten Zulassungsbehörden (FDA, EMA) unter Kenntnis der gesamten Studienberichte keine ersichtlich davon abweichende Einschätzung getroffen haben. Aufgrund des Zeitpunktes der Studiendurchführung galt dieses Kriterium für Zulassungsstudien bereits als Standard, so dass davon ausgegangen wird, dass nur in der Publikation die genauen Beschreibungen hierzu fehlen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Endpunkt	3065A1-205	VRX-RET-E22-301	VRX-RET-E22-302	SP-667	SP-754	SP-755
50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase	ja	ja	ja	ja	ja	ja
50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblind-Phase	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Clinical Global Impression (CGI) – Improvement Score	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Patient Global Impression (PGI) Score	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment	nein*	ja	ja	nein	nein	nein
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studienabbrüche aus jedwedem Grund	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)	ja	ja	ja	ja	ja	nein

* In der Studie 3065A1-205 wurde die Lebensqualität anhand des QOLIE-31 untersucht. Die Daten wurden im Rahmen der Studie nicht weiter analysiert sondern sind ausschließlich als Datenlisting verfügbar.

Sämtliche Endpunkte sind unmittelbar patientenrelevant, da sie das Kernsymptom der Erkrankung (epileptische Anfälle) quantifizieren bzw. die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Medikation betreffen.

4.3.2.1.3.1 Endpunkte für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.3.1.1 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (ITT) – RCT mit der Vergleichsmedikation Lacosamid

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 in Abschnitt 4.3.1.3.1

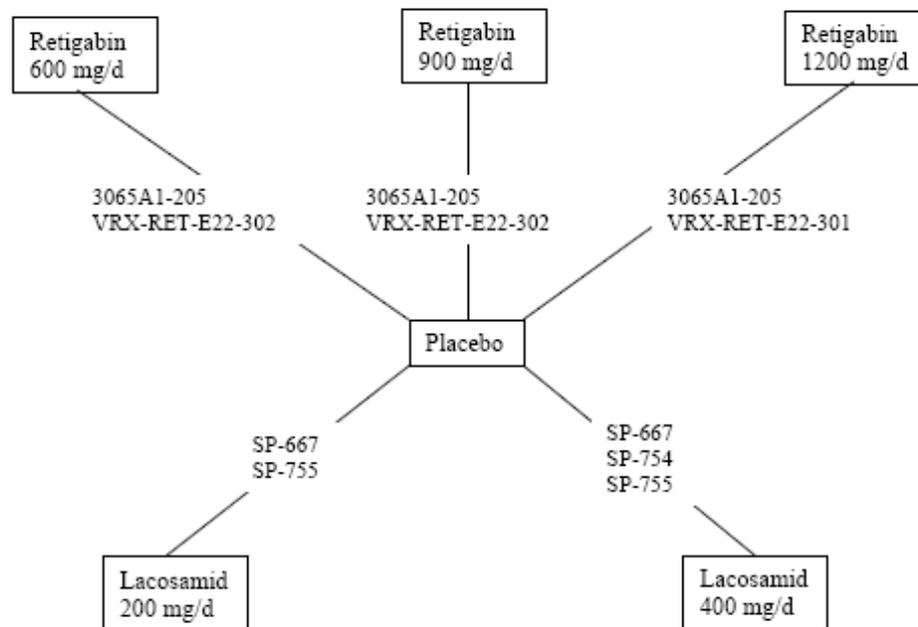
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	RET	RET	RET	LCM	LCM	Placebo
		600mg/d	900mg/d	1200mg/d	200mg/d	400mg/d	
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302	• •					• •
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302		• •				• •
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-301			• •			• •
2	SP-667 SP-755				• •		• •
3	SP-667 SP-754 SP-755					• • •	• • •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-14: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“



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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (Retigabine: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)) - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz in der Erhaltungsphase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) im Vergleich zur Baseline-Phase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) für mITT Population
VRX-RET-E22-301	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz in der Erhaltungsphase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) im Vergleich zur Baseline-Phase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) für ITT Population
VRX-RET-E22-302	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz in der Erhaltungsphase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) im Vergleich zur Baseline-Phase (umgerechnet auf Anfallshäufigkeit pro 28 Tage) für ITT Population
SP-667	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Frequenz fokaler Anfälle/28 Tage im Vergleich von der Baseline-Phase zur Erhaltungsphase für ITT Population
SP-754	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Frequenz fokaler Anfälle/28 Tage im Vergleich von der Baseline-Phase zur Erhaltungsphase für ITT Population
SP-755	Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Frequenz fokaler Anfälle/28 Tage im Vergleich von der Baseline-Phase zur Erhaltungsphase für ITT Population

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 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)) 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
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-667	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-754	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-755	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien 3065A1-205, VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302: Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt basierend auf der mITT (Studie 3065A1-205) bzw den ITT Populationen (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302) vor.

Studien SP-667, SP-754 und SP-755: Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt basierend auf der ITT-Population vor.

Einzelheiten zum Verzerrungspotential inkl. weiterer erklärender Kommentare pro Studie finden sich im Anhang 4-G.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (ITT Population)

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				N (%)				Odds Ratio (95%- Konfidenzintervall)		
	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	LCM 200 mg/d vs. PCB	LCM 400 mg/d vs. PCB	LCM 600mg/d vs. PCB
SP-667	96	107	107	105	21 (22)	35 (33)	44 (41)	40 (38)	1,74 (0,92-3,26)	2,49 (1,34-4,63)	2,20 (1,18-4,10)
SP-754	104	-	201	97	19 (18)	-	77 (38)	40 (41)	-	2,78 (1,57-4,93)	3,14 (1,65-5,96)
SP-755	159	160	158	-	41 (26)	56 (35)	64 (41)	-	1,55 (0,96-2,51)	1,96 (1,22-3,16)	-

Zusammenfassende Beschreibung „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (ITT Population)“:

- Die Responder-Rate in der Erhaltungsphase in der ITT-Population nimmt mit steigender Dosis zu und erreicht unter 400mg/d maximal 41%.
- In den beiden Studien, die einen Behandlungsarm mit 200mg/d beinhalteten, war diese Dosierung nicht signifikant gegenüber überlegen gegenüber Placebo.
- Es muss beachtet werden, dass die Dosierung 600mg/d nicht zugelassen ist. Diese Dosierung wird daher in der weiteren Darstellung nicht berücksichtigt.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für "50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase" (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)) aus RCT für indirekte Vergleiche; Odds-Ratio (95%-Konfidenzintervall)

Studie	Retigabin 600mg/d	Retigabin 900mg/d	Retigabin 1200mg/d
	vs. PCB	vs. PCB	vs. PCB
3065A1-205	1,13 (0,59-2,13)	1,83 (0,98-3,41)	1,97 (1,08-3,60)
VRX-RET-E22-301	-	-	3,70 (2,24-6,12)
VRX-RET-E22-302	2,20 (1,36-3,55)	3,21 (2,00-5,15)	-
	Lacosamid 200mg/d		Lacosamid 400mg/d
	vs. PCB		vs. PCB
SP-667	1,74 (0,92-3,26)		2,49 (1,34-4,63)
SP-754	-		2,78 (1,57-4,93)
SP-755	1,55 (0,96-2,51)		1,96 (1,22-3,16)

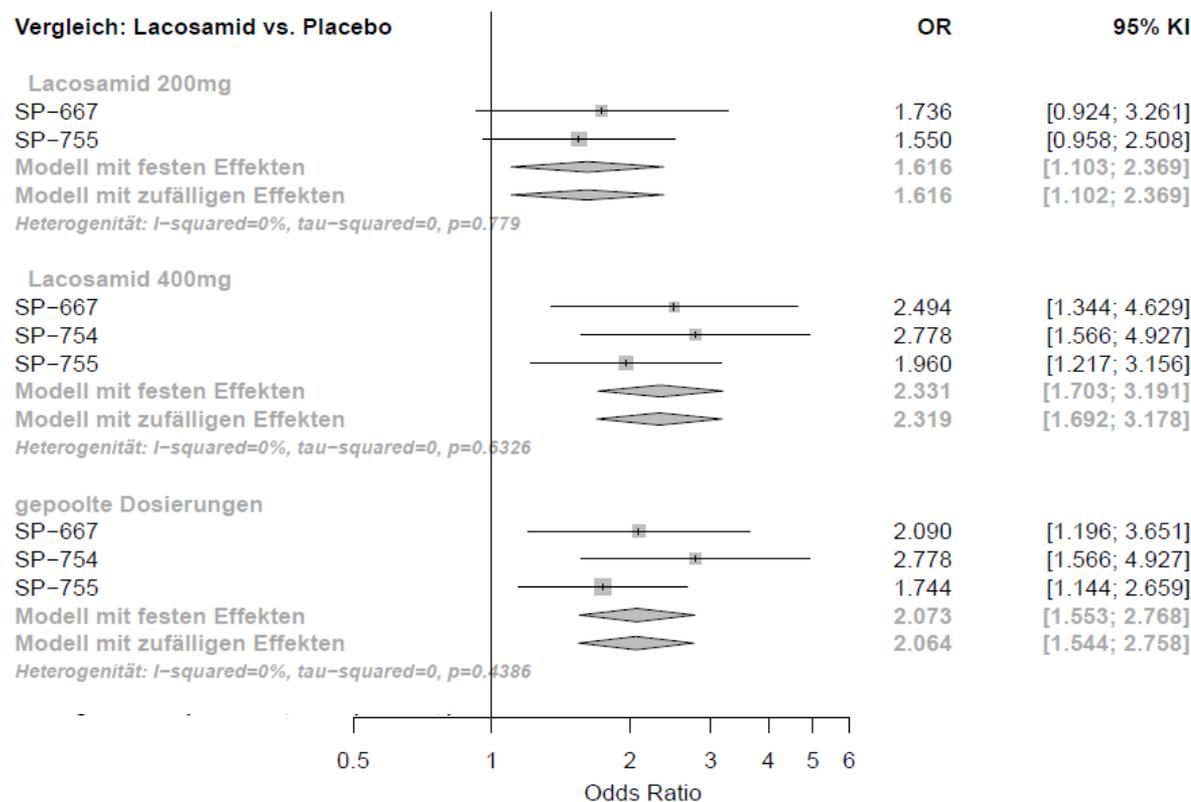
Zusammenfassung:

Für beide Substanzen wurde eine im Wesentlichen dosisabhängige Steigerung der 50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase im Vergleich zu Placebo gezeigt.

Direkte Meta-Analyse für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (ITT Population) – für alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne Lacosamid 600mg/d):

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosispezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Lacosamid zu Placebo und einmal gepoolt über alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne 600mg/d) zu Placebo angegeben.

Abbildung 4-15: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (ITT Population) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt für Lacosamid versus Placebo (200mg und 400mg gepoolt) bezüglich des Endpunktes „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ vorliegt. Für beide Einzeldosierungen ist dieser Effekt auch zusätzlich deutlich und statistisch signifikant.

Die Heterogenität sowohl in den zwei dosispezifischen als auch in der dosisunabhängigen Meta-Analyse ist gering.

Insgesamt stellt der deutliche, statistisch signifikante Effekt von Lacosamid im Vergleich zu Placebo bezüglich der 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (basierend auf den ITT-Populationen) im Ergebnis dieser Meta-Analyse einen belastbaren Nutzenbeleg dar.

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.*

Die Heterogenitäten für die Modelle mit festen Effekten bei Betrachtung der gepoolten Dosierungen von Retigabin bzw. Lacosamid sind für die Modelle des Vergleichs zwischen Retigabin bzw. Lacosamid versus Placebo aus den direkten Meta-Analysen bekannt: I^2 beträgt hier 60.9% für das Modell Retigabin versus Placebo und 0% für das Modell Lacosamid versus Placebo. Dies bedeutet mäßige Heterogenität für den Vergleich Retigabin versus Placebo und geringe Heterogenität für den Vergleich Lacosamid versus Placebo. Insgesamt ist eine sinnvolle Interpretation dieser beiden zusammenfassenden Meta-Analysen und mithin der indirekten Meta-Analyse gegeben.

Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der gepoolten (dosisunspezifischen) indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosisunspezifischer Betrachtung) wurde mit 0,021 (Standardfehler 0,039) geschätzt. Daraus ergibt sich, dass zur Interpretation des indirekten Vergleichs die Schätzungen (für die Effekte von Retigabin versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo sowie die Schätzungen Retigabin versus Lacosamide jeweils für die dosis-unspezifischen, über die jeweiligen Wirkstoffe gepoolten Dosierungen) aus dem Modell mit zufälligen Effekten herangezogen werden sollten (siehe Methodenbeschreibung).

Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der dosisspezifischen indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosisspezifischer Betrachtung) wurde mit dem Wert Null geschätzt. Damit ergibt sich, dass alle Punkt- und Intervallschätzer für die dosisspezifische Analyse aus dem Modell mit zufälligen Effekten identisch sind mit denen aus dem Modell mit festen Effekten. Deshalb wird nur das Modell mit festen Effekten angegeben. Dies ist gerechtfertigt, da die Schätzung der Varianzkomponente für den zufälligen Faktor im Modell belegt, dass die Varianz zwischen den Studien hier dosisspezifisch gleich Null ist und deshalb ein Modell mit zufälligen Effekten nicht sinnvoll betrachtet werden kann, da es auch keinen Unterschied zum Modell mit festen Effekten geben kann.

Tabelle 4-78: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „50% Responder Rate in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)) Odds Ratio, 95%-Konfidenzintervall – Modell mit zufälligen Effekten

	Placebo	Lacosamid 200mg/d	Lacosamid 400mg/d	Lacosamid gepoolte Dosierungen
Lacosamid 200mg/d	s. Modell mit festen Effekten			
Lacosamid 400mg/d	s. Modell mit festen Effekten			
Retigabin 600mg/d	s. Modell mit festen Effekten	s. Modell mit festen Effekten	s. Modell mit festen Effekten	
Retigabin 900mg/d	s. Modell mit festen Effekten	s. Modell mit festen Effekten	s. Modell mit festen Effekten	
Retigabin 1200mg/d	s. Modell mit festen Effekten	s. Modell mit festen Effekten	s. Modell mit festen Effekten	
Lacosamid gepoolte Dosierungen	2,11 (1,45 – 3,07)			
Retigabin gepoolte Dosierungen	2,55 (1,77 – 3,67)			1,21 (0,72 – 2,04)

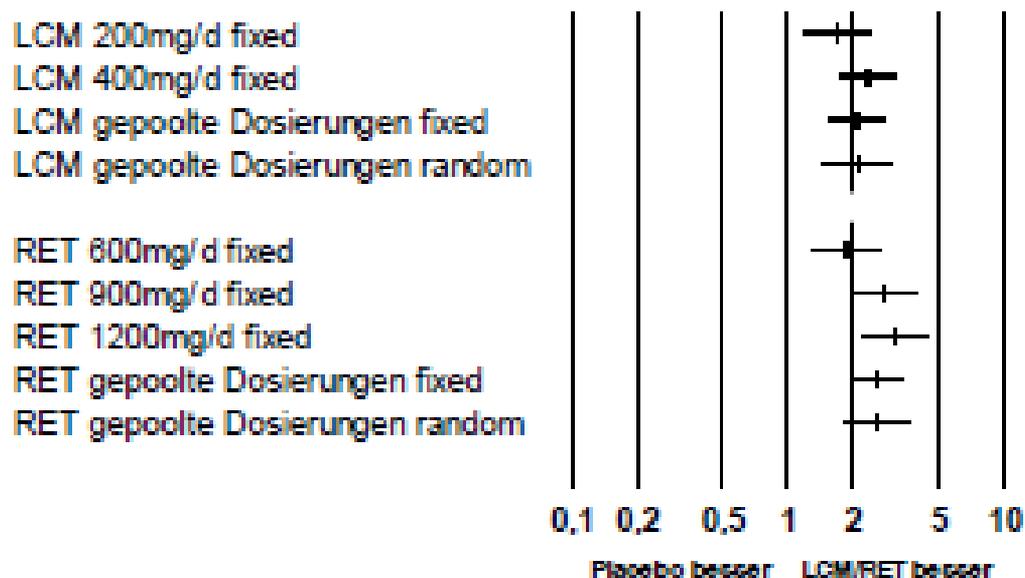
Quelle: eigene Berechnungen

Tabelle 4-79: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „50% Responder Rate in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)) Odds Ratio, 95%-Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten

	Placebo	Lacosamid 200mg/d	Lacosamid 400mg/d	Lacosamid gepoolte Dosierungen
Lacosamid 200mg/d	1,69 (1,17 - 2,43)			
Lacosamid 400mg/d	2,33 (1,70 - 3,18)			
Retigabin 600mg/d	1,84 (1,27 - 2,65)	1,09 (0,65 - 1,82)	0,79 (0,49 - 1,28)	
Retigabin 900mg/d	2,78 (1,94 - 3,98)	1,64 (0,99 - 2,74)	1,20 (0,74 - 1,93)	
Retigabin 1200mg/d	3,14 (2,19 - 4,51)	1,86 (1,11 - 3,11)	1,35 (0,84 - 2,18)	
Lacosamid gepoolte Dosierungen	2,08 (1,55 - 2,77)			
Retigabin gepoolte Dosierungen	2,59 (1,96 - 3,42)			1,25 (0,84 - 1,86)

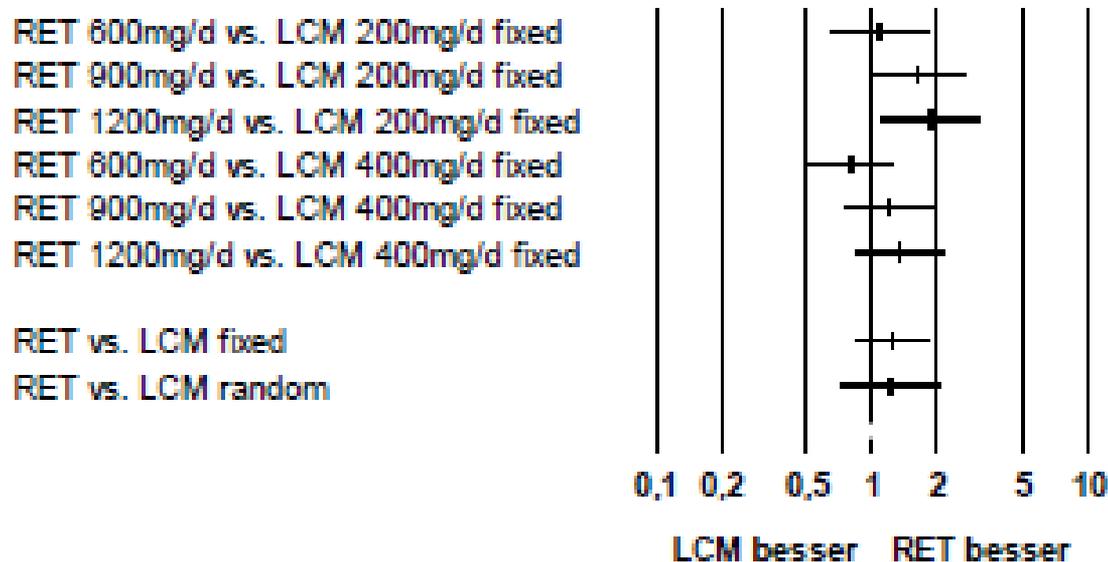
Quelle: eigene Berechnungen

Abbildung 4-16: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Abbildung 4-17: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid) für „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Die Konsistenzprüfung zwischen den direkten Effektschätzern aus den Modellen des indirekten Vergleichs erfolgte durch Vergleich mit den dazugehörigen Effektschätzern der direkten meta-analytischen Vergleiche. Da kein Effektschätzer des indirekten Vergleichs außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls des jeweiligen Effektschätzers des direkten Vergleichs lag, kann von ausreichender Konsistenz ausgegangen werden.

Prinzipiell ist dabei zu beachten, dass wegen der unterschiedlichen Schätzverfahren die Punkt- und Intervallschätzer für die direkten Vergleiche Retigabin versus Placebo und Lacosamid versus Placebo zwischen den direkten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) und den direkten Vergleichen der indirekten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) nicht exakt übereinstimmen müssen.

Die prinzipiellen Unterschiede zwischen diesen Modellen und der darin eingesetzten Schätzverfahren sind auch der Grund, weshalb diese Schätzwerte für die jeweiligen direkten Meta-Analysen (Vergleiche Retigabin versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo) innerhalb der indirekten Meta-Analysen nochmals angegeben werden. Damit ist es - ebenfalls im Sinne einer Konsistenzprüfung - möglich, diesbezügliche Abweichungen der vergleichbaren Schätzungen beurteilen zu können.

Für den Endpunkt „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ ergibt sich aus den in der Größenordnung maximal in der zweiten Nachkommastelle liegenden Abweichungen, dass diese irrelevant für die Interpretation sind und dass der wegen der *dosisspezifischen indirekten Meta-Analyse mit zufälligen Effekten* notwendig gewordene Modellübergang hier zu keinen Problemen der Konsistenz geführt hat.

4.3.2.1.3.1.2 50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase (ITT) – RCT mit der Vergleichsmedikation Lacosamid

Dieser Endpunkt wird in den verfügbaren Quellen zu den drei Studien mit Lacosamid nicht berichtet und kann folglich nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

4.3.2.1.3.1.3 Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (ITT) – RCT mit der Vergleichsmedikation Lacosamid

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 0.

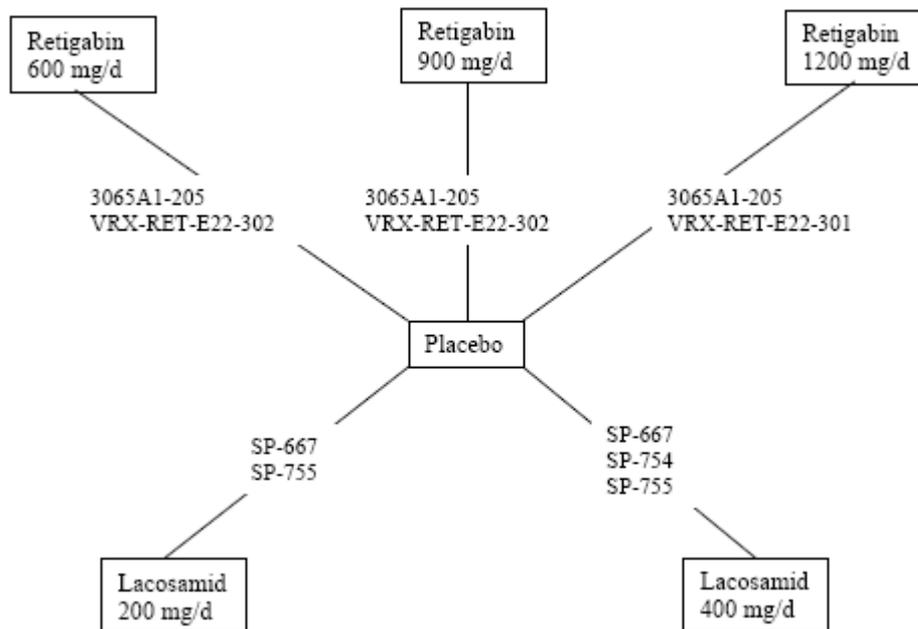
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	RET	RET	RET	LCM	LCM	Placebo
		600mg/d	900mg/d	1200mg/d	200mg/d	400mg/d	
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302	• •					• •
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302		• •				• •
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-301			• •			• •
2	SP-667 SP-755				• •		• •
3	SP-667 SP-754 SP-755					• • •	• • •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-18: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“



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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (Retigabine: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT))

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Berechnung über die Rate der Patienten der mITT-Population, die für mindestens 8 Wochen ausschließlich anfallsfreie Tage aufwiesen
VRX-RET-E22-301	Anteil der Patienten mit vollständiger Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase für ITT Population
VRX-RET-E22-302	Anteil der Patienten mit vollständiger Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase für ITT Population
SP-667	Erreichen von Anfallsfreiheit, ITT Population
SP-754	Anteil der Patienten mit vollständiger Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase für Patienten, die die Erhaltungsphase vollständig durchlaufen haben und vollständige Wirksamkeitsdaten aufweisen (prospektiv definierter Endpunkt), ITT Population
SP-755	Anteil der Patienten mit vollständiger Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase für Patienten, die die Erhaltungsphase vollständig durchlaufen haben und vollständige Wirksamkeitsdaten aufweisen (prospektiv definierter Endpunkt), ITT Population

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 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (ITT)“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-667	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-754	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-755	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt basierend auf der ITT-Population vor (alle Studien). Das Verzerrungspotenzial der Studie 3065A1-205 war zudem gering, weil in dieser Studie die mITT-Population nur um einen Patienten geringer im Vergleich zur Safety Population war, d.h. es ist nur ein Patient wegen fehlender Dokumentation der Anfallshäufigkeit nach der Baseline-Phase von der Analyse ausgeschlossen worden.

Einzelheiten zum Verzerrungspotential inkl. weiterer erklärender Kommentare pro Studie finden sich im Anhang 4-G.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (ITT Population)

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				N (%)				Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)		
	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	LCM 200 mg/d vs. PCB	LCM 400 mg/d vs. PCB	LCM 600mg/d vs. PCB
SP-667 (ITT)	96	107	107	105	0 (0,0)	1 (0,9)	5 (4,7)	1 (1,0)	2,72 (0,11-67,52)	10,36 (0,57-189,80)	2,77 (0,11-68,82)
SP-754 (ITT)	104	-	201	97	0 (0,0)	-	4 (2,0)	5 (5,2)	-	4,76 (0,25-89,30)	12,43 (0,68-227,79)
SP-755 (ITT)	159	160	158	-	3 (1,9)	5 (3,1)	3 (1,9)	-	1,68 (0,39-7,14)	1,01 (0,20-5,06)	-

Zusammenfassende Beschreibung „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“:

- Das Outcome „Anfallsfreiheit“ hat die höchste Patientenrelevanz, da nur die Anfallsfreiheit mit einer signifikanten Steigerung der Lebensqualität verbunden ist (siehe oben bei der Diskussion zur Patientenrelevanz der Endpunkte).
- Die Rate vollständig anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (sekundärer Endpunkt der Studien) nimmt mit steigender Dosis zu und erreicht unter 600mg/d maximal 5,2% für die Patientenpopulation, die die Erhaltungsphase vollständig durchlaufen hatte. Für die Analyse basierend auf der ITT-Population (konservativeres Maß) betrug die maximale Anfallsfreiheits-Rate 4,7% unter 400mg/d und 3,1% unter 200 mg/d. In der Publikation finden sich keine Angaben zu Signifikanzen der Anfallsfreiheitsraten gegenüber Placebo. Aus den Odds-Ratios (eigene Berechnungen) wird jedoch deutlich, dass dosis- und studienbezogen keiner dieser Effekte statistische Signifikanz erreicht.
- Es muss beachtet werden, dass die Dosierung 600mg/d nicht zugelassen ist. Diese Dosierung wird daher in der weiteren Darstellung nicht berücksichtigt.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds Ratio (Konfidenzintervall)])

Studie	Retigabin 600mg/d vs. PCB	Retigabin 900mg/d vs. PCB	Retigabin 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	0,64 (0,10-3,91)	1,36 (0,30-6,26)	1,86 (0,45-7,65)
VRX-RET-E22-301	-	-	4,69 (0,996-22,07)
VRX-RET-E22-302	2,51 (0,48-13,13)	3,62 (0,74-17,68)	-
	Lacosamid 200mg/d vs. PCB		Lacosamid 400mg/d vs. PCB
SP-667	2,72 (0,11-67,52)		10,36 (0,57-189,80)
SP-754	-		4,76 (0,25-89,30)
SP-755	1,68 (0,39-7,14)		1,01 (0,20-5,06)

Zusammenfassung:

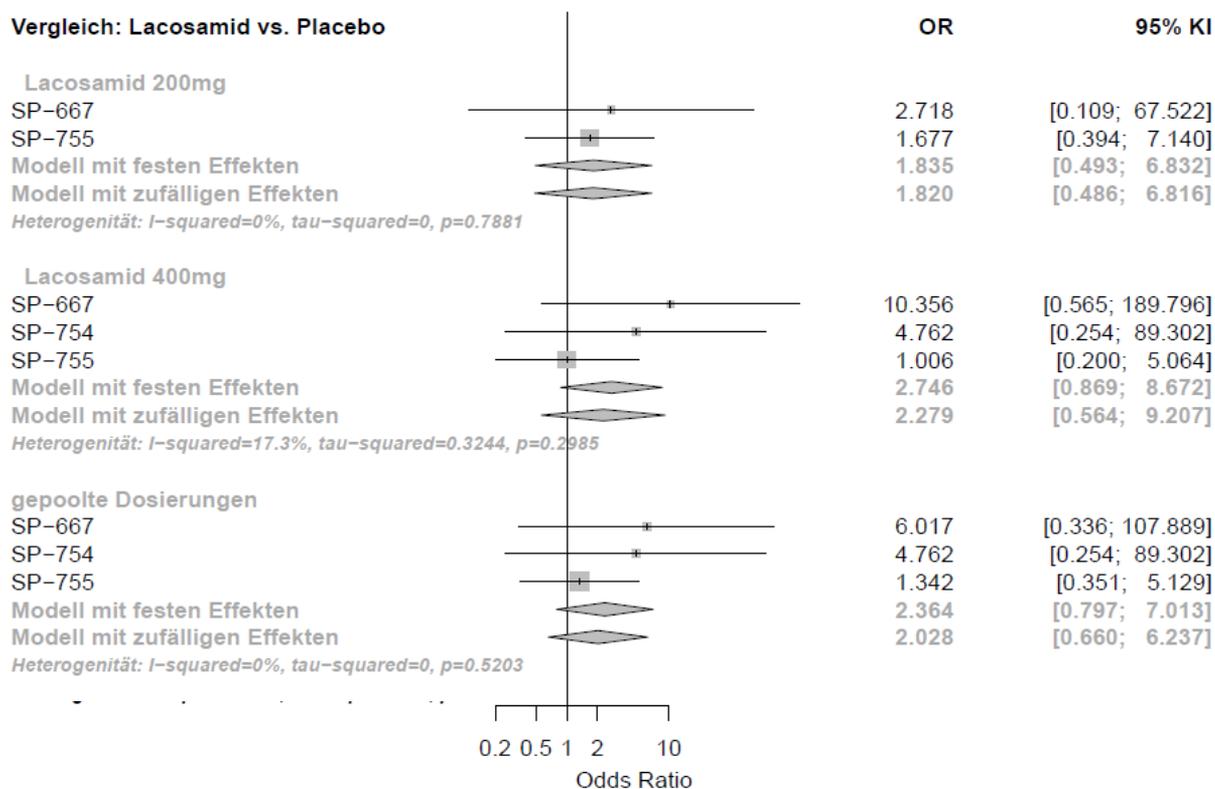
Für beide Substanzen wurde eine im Wesentlichen dosisabhängige Steigerung der Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase im Vergleich zu Placebo gezeigt. Diese erreicht jedoch für Lacosamide in keiner Studie und keiner Dosierung statistische Signifikanz gegenüber Placebo.

Direkte Meta-Analyse für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (ITT Population) – für alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne Lacosamid 600mg/d)

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Lacosamid zu Placebo und einmal gepoolt über alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne 600mg/d) zu Placebo angegeben.

Die Zusammenfassung in den beschriebenen Meta-Analysen erfolgt ausschließlich für die Operationalisierung des Endpunktes „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“, die mit geringem Verzerrungspotential bewertet wurde, also basierend den ITT-Populationen. Dies entspricht dem im Methodenteil des Dossiers beschriebenen Vorgehen, dass bei Vorliegen mehrerer Operationalisierungen eines Endpunktes die Operationalisierung mit dem geringsten Verzerrungspotential herangezogen wird, da diese die größte Aussagesicherheit besitzt. Dieses Vorgehen ist für den hier vorliegenden Endpunkt konservativ.

Abbildung 4-19: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (ITT Population) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Zusammenfassend läßt sich erkennen, dass ein statistisch nicht signifikanter Effekt für Lacosamid versus Placebo (gepoolte Dosierungen) bezüglich der Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase vorliegt. Dieser Effekt ist ebenfalls für keine Einzeldosierung statistisch signifikant (Modelle mit festen Effekten oder mit zufälligen Effekten bei geringer Heterogenität).

Der Operationalisierung dieses Endpunktes folgend (Definition des sekundären Endpunktes der EMA), werden hier nur die Patienten als anfallsfrei gezählt, die in der Phase der Erhaltungstherapie anfallsfrei waren (d.h. Anfälle in der Aufdosierungsphase bleiben hier unberücksichtigt). In dieser Meta-Analyse wird jedoch für diese Operationalisierung ein konservativer Ansatz gewählt, um dem ITT-Prinzip exakt zu folgen und das Verzerrungspotential zu minimieren (indem als Bezugsgröße die ITT Population herangezogen wird).

Insgesamt stellt der im Ergebnis dieser Meta-Analyse beobachtete Effekt von Lacosamid im Vergleich zu Placebo bezüglich der Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (basierend auf der ITT-Population) keinen Nutzenbeleg dar.

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.*

Die Heterogenitäten für die Modelle mit festen Effekten bei Betrachtung der gepoolten Dosierungen von Retigabin bzw. Lacosamid sind für die Modelle des Vergleichs zwischen Retigabin bzw. Lacosamid versus Placebo aus den direkten Meta-Analysen bekannt. I^2 beträgt hier jeweils 0% für das Modell Retigabin versus Placebo und für das Modell Lacosamid versus Placebo. Dies bedeutet geringe Heterogenität für beide Vergleiche, womit eine sinnvolle Interpretation dieser beiden zusammenfassenden Meta-Analysen und mithin der indirekten Meta-Analyse gegeben ist.

Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der gepoolten (dosisunspezifischen) indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosisunspezifischer Betrachtung) wurde mit 0,071 (Standardfehler 0,328) geschätzt. Zur Interpretation des indirekten Vergleichs sollten also die Schätzungen aus dem Modell mit zufälligen Effekten herangezogen werden, und zwar für die Effekte von Retigabin versus

Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo sowie die Schätzungen Retigabin versus Lacosamid jeweils für die dosis-unspezifischen, über die jeweiligen Wirkstoffe gepoolten Dosierungen (siehe Methodenbeschreibung).

Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der dosispezifischen indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosispezifischer Betrachtung) wurde mit dem Wert 0,103 (Standardfehler 0,285) geschätzt. Deshalb werden die Modelle mit zufälligen und mit festen Effekten angegeben. Auch für die Interpretation des dosispezifischen indirekten Vergleichs sollte deshalb primär die Schätzungen des Modelles mit zufälligen Effekten herangezogen werden.

Tabelle 4-85: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)), Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit zufälligen Effekten

	Placebo	Lacosamid 200mg/d	Lacosamid 400mg/d	Lacosamid gepoolte Dosierungen
Lacosamid 200mg/d	2,37 (0,50– 11,15)			
Lacosamid 400mg/d	3,75 (0,91 – 15,35)			
Retigabin 600mg/d	1,48 (0,41 – 5,27)	0,62 (0,08 – 4,62)	0,39 (0,06 – 2,64)	
Retigabin 900mg/d	2,44 (0,74 – 8,03)	1,03 (0,15 – 7,26)	0,65 (0,10 – 4,12)	
Retigabin 1200mg/d	3,52 (1,12 – 11,09)	1,48 (0,22 – 10,19)	0,94 (0,15 – 5,79)	
Lacosamid gepoolte Dosierungen	3,16 (0,84 – 11,82)			
Retigabin gepoolte Dosierungen	2,61 (1,02 – 6,65)			0,83 (0,16 – 4,16)

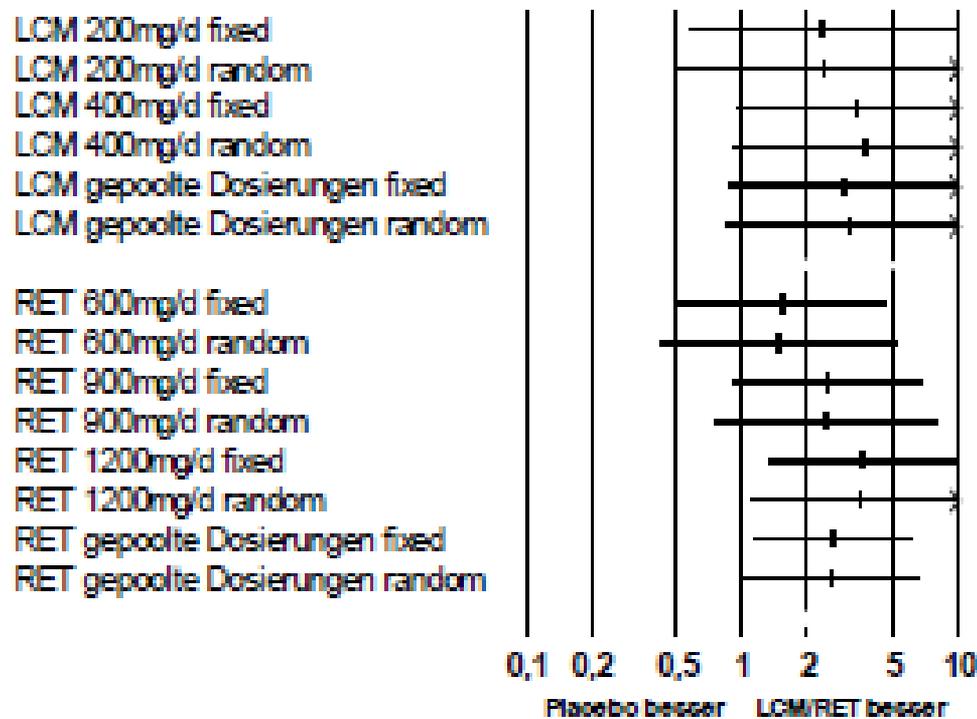
Quelle: eigene Berechnungen

Tabelle 4-86: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)), Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten

	Placebo	Lacosamid 200mg/d	Lacosamid 400mg/d	Lacosamid gepoolte Dosierungen
Lacosamid 200mg/d	2,36 (0,58 – 9,69)			
Lacosamid 400mg/d	3,42 (0,95 – 12,31)			
Retigabin 600mg/d	1,53 (0,50 – 4,64)	0,65 (0,11 – 3,90)	0,45 (0,08 – 2,43)	
Retigabin 900mg/d	2,51 (0,91 – 6,93)	1,06 (0,19 – 6,04)	0,73 (0,14 – 3,76)	
Retigabin 1200mg/d	3,58 (1,35 – 9,51)	1,51 (0,27 – 8,42)	1,05 (0,21 – 5,24)	
Lacosamid gepoolte Dosierungen	2,98 (0,87 – 10,19)			
Retigabin gepoolte Dosierungen	2,64 (1,14 – 6,11)			0,89 (0,20 – 3,93)

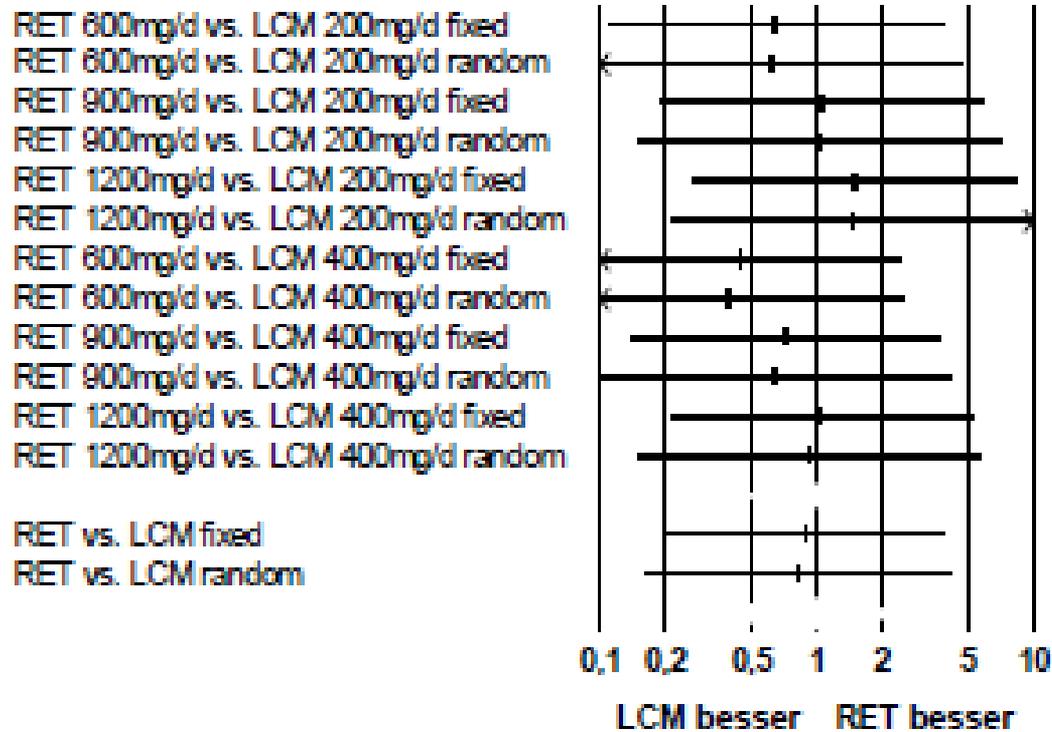
Quelle: eigene Berechnungen

Abbildung 4-20: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Abbildung 4-21: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid für „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (Retigabin: mITT (Studie 3065A1-205) bzw. ITT (Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302); Lacosamid (alle Studien: ITT)); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Die Konsistenzprüfung zwischen den direkten Effektschätzern aus den Modellen des indirekten Vergleichs erfolgte durch Vergleich mit den dazugehörigen Effektschätzern der direkten meta-analytischen Vergleiche. Da kein Effektschätzer des indirekten Vergleichs außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls des jeweiligen Effektschätzers des direkten Vergleichs lag, kann von ausreichender Konsistenz ausgegangen werden.

Prinzipiell ist dabei zu beachten, dass wegen der unterschiedlichen Schätzverfahren die Punkt- und Intervallschätzer für die direkten Vergleiche Retigabin versus Placebo und Lacosamid versus Placebo zwischen den direkten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) und den direkten Vergleichen der indirekten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) nicht exakt übereinstimmen müssen.

Die prinzipiellen Unterschiede zwischen diesen Modellen und der darin eingesetzten Schätzverfahren sind auch der Grund, weshalb diese Schätzwerte für die jeweiligen direkten Meta-Analysen (Vergleiche Retigabin versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo) innerhalb der indirekten Meta-Analysen nochmals angegeben werden. Damit ist es - ebenfalls im Sinne einer Konsistenzprüfung – möglich, diesbezügliche Abweichungen der vergleichbaren Schätzungen beurteilen zu können.

Für den Endpunkt „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ ergibt sich aus den in der Größenordnung maximal in der zweiten Nachkommastelle liegenden Abweichungen, dass diese irrelevant für die Interpretation sind und dass der wegen der dosisspezifischen indirekten Meta-Analyse mit zufälligen Effekten notwendig gewordene Modellübergang hier zu keinen Problemen der Konsistenz geführt hat.

4.3.2.1.3.1.4 Rate anfallsfreier Patienten in gesamten Doppelblindphase (ITT) – RCT mit der Vergleichsmedikation Lacosamid

Dieser Endpunkt wird in den verfügbaren Quellen zu den drei Studien mit Lacosamid nicht berichtet und kann deshalb nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

4.3.2.1.3.1.5 CGI (ITT) – RCT mit der Vergleichsmedikation Lacosamid

Dieser Endpunkt wird in den verfügbaren Quellen zu den drei Studien mit Lacosamid nicht (bzw. nicht vollständig) berichtet und kann folglich nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

4.3.2.1.3.1.6 PGI (ITT) – RCT mit der Vergleichsmedikation Lacosamid

Dieser Endpunkt wird in den verfügbaren Quellen zu den drei Studien mit Lacosamid nicht berichtet und kann folglich nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

4.3.2.1.3.1.7 Lebensqualität gemessen mittels QOLIE-31-P (ITT) – RCT mit der Vergleichsmedikation Lacosamid

Dieser Endpunkt wird in den verfügbaren Quellen zu den drei Studien mit Lacosamid nicht (bzw. unvollständig) berichtet und kann folglich nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

4.3.2.1.3.1.8 Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse (Safety Population) – RCT mit der Vergleichsmedikation Lacosamid

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 0.

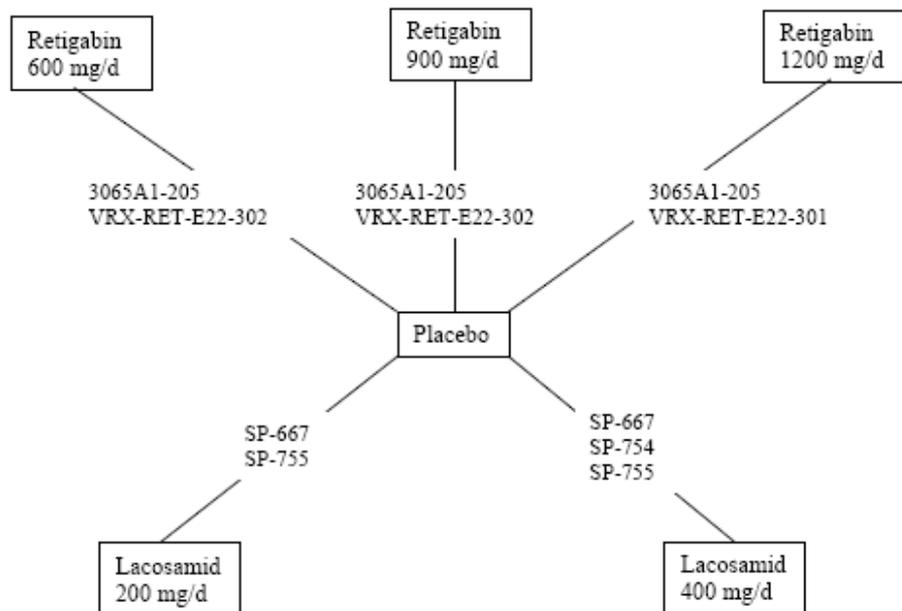
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	LCM 200mg/d	LCM 400mg/d	Placebo
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302	•					•
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302	•					•
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-301		•				•
2	SP-667 SP-755				•		•
3	SP-667 SP-754 SP-755					•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-22: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“



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 „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anzahl der Patienten der Safety Population, die wegen Unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben
VRX-RET-E22-301	Anzahl der Patienten der Safety Population, die wegen Unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben
VRX-RET-E22-302	Anzahl der Patienten der Safety Population, die wegen Unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben
SP-667	Anzahl der Patienten der Safety Population, die wegen Unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben
SP-754	Anzahl der Patienten der Safety Population, die wegen Unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben
SP-755	Anzahl der Patienten der Safety Population, die wegen Unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben

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 „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population) 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
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-667	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-754	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-755	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Es liegen in keiner Studie Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt basierend auf der Safety Population vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (Safety Population)

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				N (%)				Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)		
	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	LCM 200 mg/d vs. PCB	LCM 400 mg/d vs. PCB	LCM 600mg/d vs. PCB
SP-667	97	107	108	106	5 (5)	16 (15)	20 (19)	32 (30)	3,24 (1,14-9,20)	4,18 (1,50-11,63)	7,96 (2,95-21,43)
SP-754	104	-	204	97	5 (5)	-	37 (18)	26 (27)	-	4,39 (1,67-11,53)	7,25 (2,66-19,80)
SP-755	163	163	159	-	9 (6)	10 (6)	25 (16)	-	1,12 (0,44-2,83)	3,19 (1,44-7,08)	-

Zusammenfassende Beschreibung „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population):

- Die Häufigkeit der Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse nimmt grundsätzlich dosisabhängig zu und erreicht maximal 19% unter 400mg/d und maximal 30% unter 600mg/d (bei einer korrespondierenden Placeborate von 5% bzw. 6%). Diese Unterschiede sind durchgehend statistisch signifikant.
- Es muss beachtet werden, dass die Dosierung 600mg/d nicht zugelassen ist. Diese Dosierung wird daher in der weiteren Darstellung nicht berücksichtigt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds ratio (95%-Konfidenzintervall)]

Studie	Retigabin 600mg/d vs. PCB	Retigabin 900mg/d vs. PCB	Retigabin 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	1,86 (0,86-4,03)	1,99 (0,92-4,31)	3,16 (1,52-6,58)
VRX-RET-E22-301	-	-	3,91 (2,00-7,66)
VRX-RET-E22-302	1,98 (0,996-3,92)	4,11 (2,16-7,79)	-
	Lacosamid 200mg/d vs. PCB		Lacosamid 400mg/d vs. PCB
SP-667	3,24 (1,14-9,20)		4,18 (1,50-11,63)
SP-754	-		4,39 (1,67-11,53)
SP-755	1,12 (0,44-2,83)		3,19 (1,44-7,08)

Zusammenfassung:

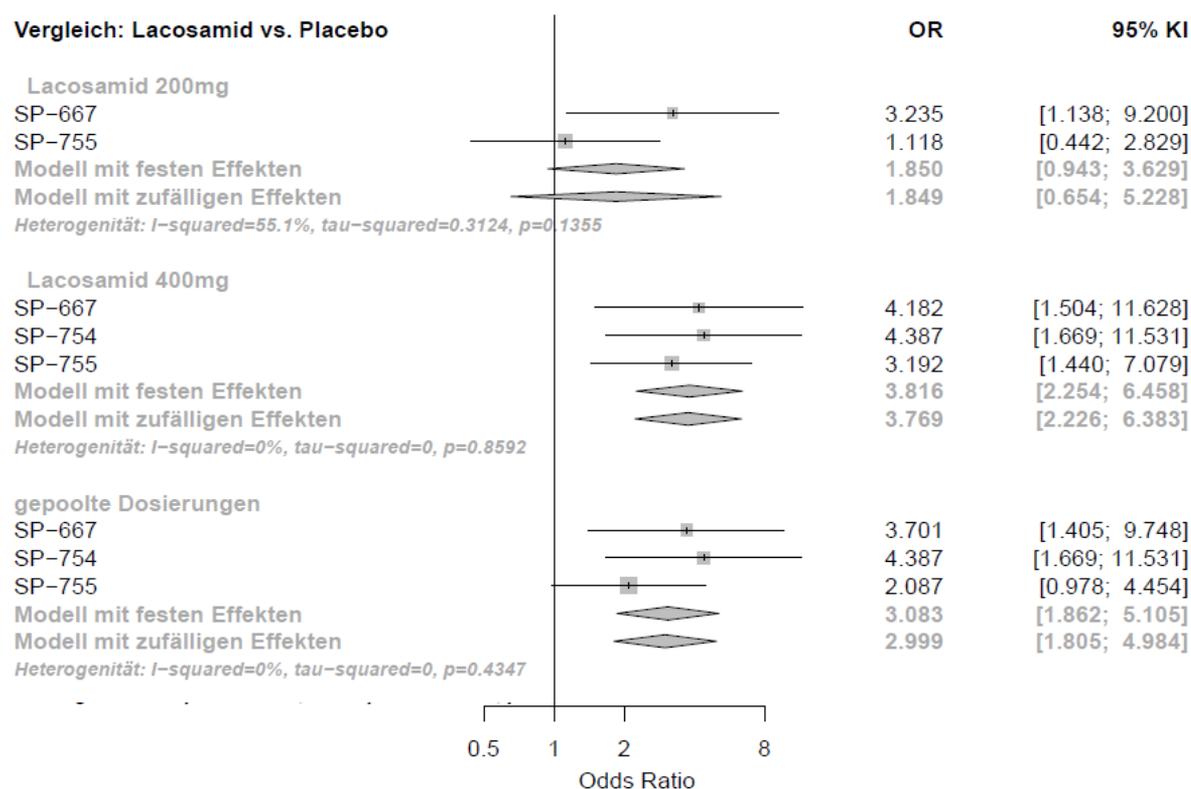
Die Rate der Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse stieg unter beiden Substanzen im Wesentlichen dosisabhängig im Vergleich zu Placebo an.

Direkte Meta-Analyse für „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population) – für alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne Lacosamid 600mg/d):

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Lacosamid zu Placebo und einmal gepoolt über alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne 600mg/d) zu Placebo angegeben.

Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Lacosamid vs. Placebo. Im speziellen Fall gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ eines Studienabbruchs wegen Unerwünschter Ereignisse unter der Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 4-23: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Die Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse ist auf dem hohen Dosis-Niveau von 400 mg/d und in der dosisunabhängigen Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. Die Heterogenität ist in der niedrigen Dosisgruppe von 200 mg/d erhöht; für die hohe Dosierung und für die dosisunabhängige Gesamtschätzung jedoch niedrig, so dass die Schätzungen des Modells mit festen und zufälligen Effekten für diese Meta-Analysen praktisch austauschbar interpretiert werden können.

Es ist ein von der Lacosamid-Dosis abhängiger Trend zu steigenden relativen Abbruchraten gegenüber Placebo zu konstatieren.

Die Ergebnisse zur Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse sind als Beleg für einen Schaden für Lacosamid zu interpretieren.

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.*

Die Heterogenitäten für die Modelle mit festen Effekten bei Betrachtung der gepoolten Dosierungen von Retigabin bzw. Lacosamid sind für die Modelle des Vergleichs zwischen Retigabin bzw. Lacosamid versus Placebo aus den direkten Meta-Analysen bekannt. I^2 beträgt hier jeweils 0% für das Modell Retigabin versus Placebo und für das Modell Lacosamid versus Placebo. Dies bedeutet geringe Heterogenität für beide Vergleiche, womit eine sinnvolle Interpretation dieser beiden zusammenfassenden Meta-Analysen und mithin der indirekten Meta-Analyse gegeben ist.

Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der gepoolten (dosisunspezifischen) indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosisunspezifischer Betrachtung) wurde mit 0,0 geschätzt (Standardfehler damit nicht schätzbar). Zur Interpretation des indirekten Vergleichs können also die Schätzungen (für die Effekte von Retigabin versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo sowie die Schätzungen Retigabin versus Lacosamide jeweils für die dosis-unspezifischen, über die jeweiligen Wirkstoffe gepoolten Dosierungen) aus dem Modell mit festen Effekten herangezogen werden (da sich die Schätzungen ohnehin nicht unterscheiden, siehe Methodenbeschreibung).

Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der dosisspezifischen indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosisspezifischer Betrachtung) wurde mit dem Wert 0,009 (Standardfehler 0,044) geschätzt. Deshalb werden die Modelle mit zufälligen und mit festen Effekten angegeben. Auch für die Interpretation des dosisspezifischen indirekten Vergleichs sollten primär die Schätzungen des Modelles mit zufälligen Effekten herangezogen werden.

Tabelle 4-92: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population), Odds Ratio, 95%-Konfidenzintervall – Modell mit zufälligen Effekten

	Placebo	Lacosamid 200mg/d	Lacosamid 400mg/d	Lacosamid gepoolte Dosierungen
Lacosamid 200mg/d	1,96 (1,02 – 3,75)			
Lacosamid 400mg/d	3,78 (2,19 – 6,52)			
Retigabin 600mg/d	1,93 (1,16 – 3,23)	0,99 (0,43 – 2,27)	0,51 (0,24 – 1,08)	
Retigabin 900mg/d	3,10 (1,89 – 5,07)	1,59 (0,70 – 3,59)	0,82 (0,39 – 1,71)	
Retigabin 1200mg/d	3,86 (2,37 – 6,29)	1,97 (0,87 – 4,46)	1,02 (0,49 – 2,12)	
Lacosamid gepoolte Dosierungen	s. Modell mit festen Effekten			
Retigabin gepoolte Dosierungen	s. Modell mit festen Effekten			s. Modell mit festen Effekten

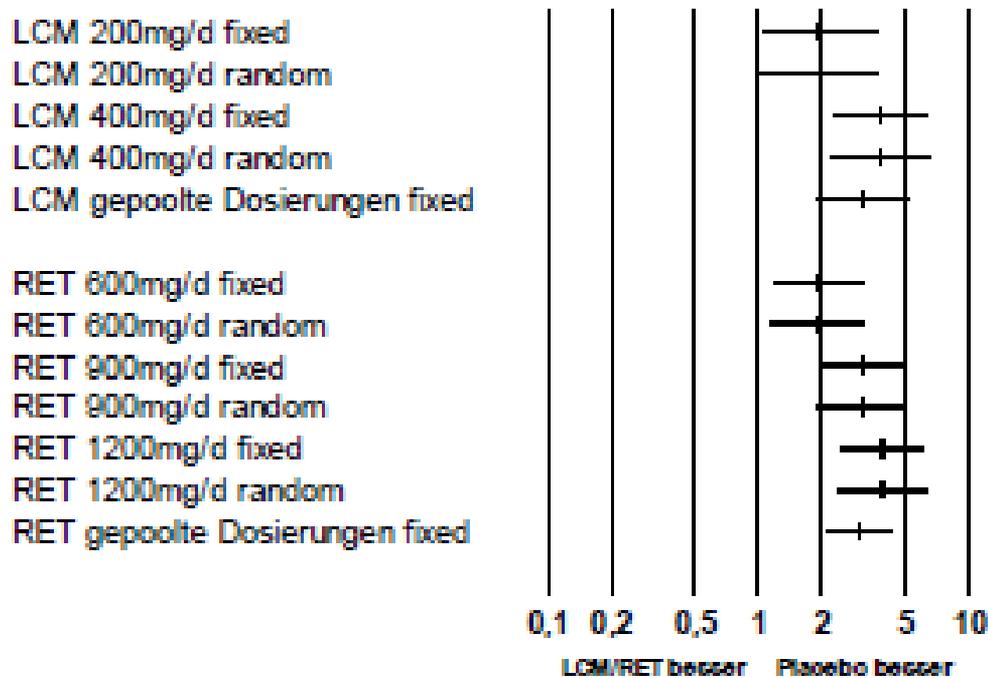
Quelle: eigene Berechnungen

Tabelle 4-93: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population), Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten

	Placebo	Lacosamid 200mg/d	Lacosamid 400mg/d	Lacosamid gepoolte Dosierungen
Lacosamid 200mg/d	1,95 (1,04 – 3,66)			
Lacosamid 400mg/d	3,78 (2,24 – 6,38)			
Retigabin 600mg/d	1,93 (1,19 – 3,12)	0,99 (0,45 – 2,18)	0,51 (0,25 – 1,04)	
Retigabin 900mg/d	3,13 (1,98 – 4,94)	1,60 (0,74 – 3,48)	0,83 (0,41 – 1,66)	
Retigabin 1200mg/d	3,88 (2,46 – 6,12)	1,99 (0,91 – 4,32)	1,03 (0,51 – 2,06)	
Lacosamid gepoolte Dosierungen	3,10 (1,87 – 5,14)			
Retigabin gepoolte Dosierungen	3,01 (2,07 – 4,38)			0,97 (0,52 – 1,82)

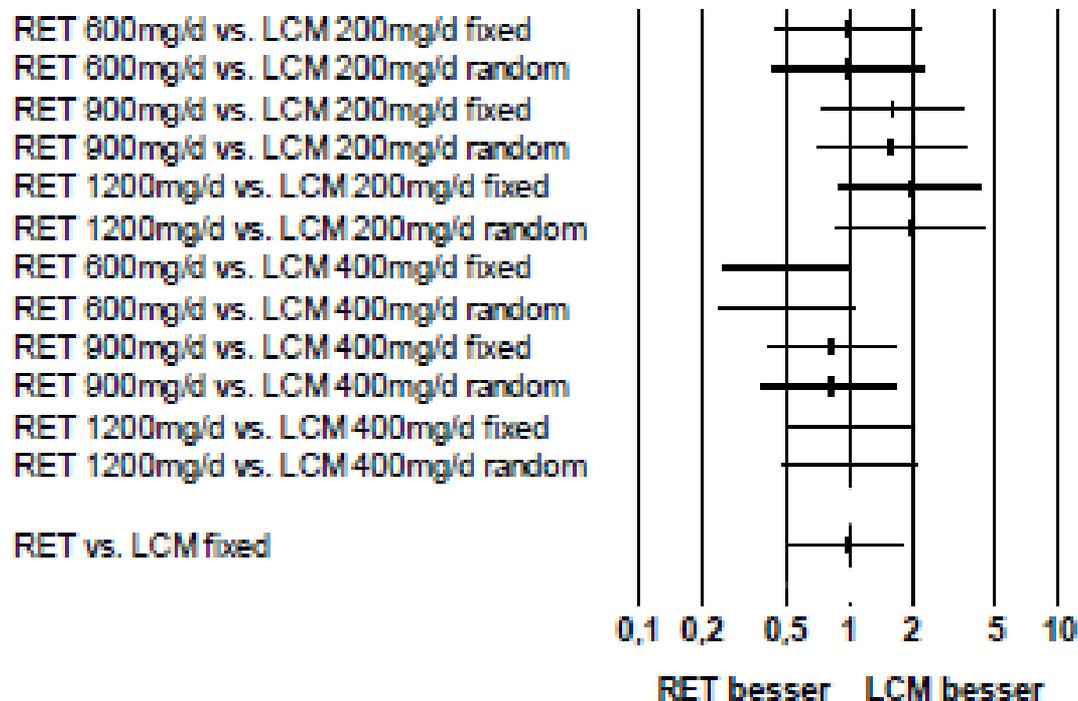
Quelle: eigene Berechnungen

Abbildung 4-24: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Abbildung 4-25: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid) für „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Die Konsistenzprüfung zwischen den direkten Effektschätzern aus den Modellen des indirekten Vergleichs erfolgte durch Vergleich mit den dazugehörigen Effektschätzern der direkten meta-analytischen Vergleiche. Da kein Effektschätzer des indirekten Vergleichs außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls des jeweiligen Effektschätzers des direkten Vergleichs lag, kann von ausreichender Konsistenz ausgegangen werden.

Prinzipiell ist dabei zu beachten, dass wegen der unterschiedlichen Schätzverfahren die Punkt- und Intervallschätzer für die direkten Vergleiche Retigabin versus Placebo und Lacosamid versus Placebo zwischen den direkten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) und den direkten Vergleichen der indirekten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) nicht exakt übereinstimmen müssen.

Die prinzipiellen Unterschiede zwischen diesen Modellen und der darin eingesetzten Schätzverfahren sind auch der Grund, weshalb diese Schätzwerte für die jeweiligen direkten Meta-Analysen (Vergleiche Retigabin versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo) innerhalb der indirekten Meta-Analysen nochmals angegeben werden. Damit ist es - ebenfalls im Sinne einer Konsistenzprüfung - möglich, diesbezügliche Abweichungen der vergleichbaren Schätzungen beurteilen zu können.

Für den Endpunkt „Rate an Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ ergibt sich aus den in der Größenordnung maximal in der zweiten Nachkommastelle liegenden Abweichungen, dass diese irrelevant für die Interpretation sind und dass der wegen der *dosisspezifischen indirekten Meta-Analyse mit zufälligen Effekten* notwendig gewordene Modellübergang hier zu keinen Problemen der Konsistenz geführt hat.

4.3.2.1.3.1.9 Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund (Population der randomisierten Patienten) – RCT mit der Vergleichsmedikation Lacosamid

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 0.

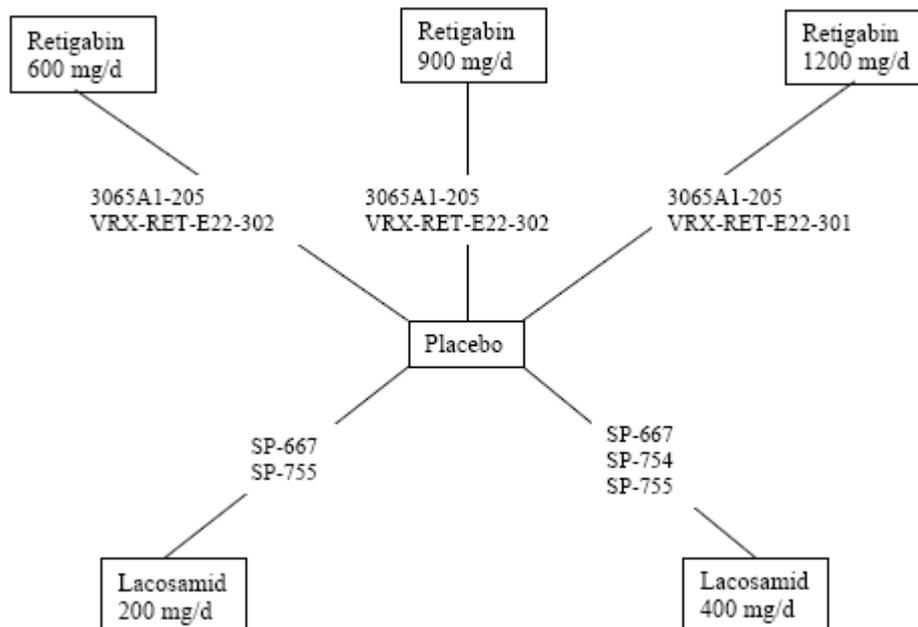
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich hernagezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	RET	RET	RET	LCM	LCM	Placebo
		600mg/d	900mg/d	1200mg/d	200mg/d	400mg/d	
2	3065A1-205	•					•
	VRX-RET-E22-302	•					•
2	3065A1-205		•				•
	VRX-RET-E22-302		•				•
2	3065A1-205			•			•
	VRX-RET-E22-301			•			•
2	SP-667				•		•
	SP-755				•		•
3	SP-667					•	•
	SP-754					•	•
	SP-755					•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-26: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“



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

Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anzahl der randomisierten Patienten, die insgesamt die Studie abgebrochen haben
VRX-RET-E22-301	Anzahl der randomisierten Patienten, die insgesamt die Studie abgebrochen haben
VRX-RET-E22-302	Anzahl der randomisierten Patienten, die insgesamt die Studie abgebrochen haben
SP-667	Anzahl der randomisierten Patienten, die insgesamt die Studie abgebrochen haben
SP-754	Anzahl der randomisierten Patienten, die insgesamt die Studie abgebrochen haben
SP-755	Anzahl der randomisierten Patienten, die insgesamt die Studie abgebrochen haben

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 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-667	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-754	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-755	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Es liegen für keine Studie Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt basierend auf der Population der randomisierten Patienten vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (Population der randomisierten Patienten)

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				N (%)				Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)		
	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	LCM 200 mg/d vs. PCB	LCM 400 mg/d vs. PCB	LCM 600mg/d vs. PCB
SP-667	97	107	108	106	11 (11)	22 (21)	28 (26)	45 (42)	2,02 (0,92-4,43)	2,74 (1,28-5,86)	5,77 (2,76-12,04)
SP-754	104	-	204	97	14 (13)	-	43 (21)	32 (33)	-	1,72 (0,89-3,31)	3,16 (1,56-6,40)
SP-755	163	163	159	-	22 (13)	27 (17)	37 (23)	-	1,27 (0,69-2,34)	1,94 (1,09-3,47)	-

Zusammenfassende Beschreibung „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Safety Population):

- Die Häufigkeit der Studienabbrüche aus jedwedem Grund nimmt grundsätzlich dosisabhängig zu und erreicht maximal 26% unter 400mg/d und maximal 42% unter 600mg/d (bei einer korrespondierenden Placeborate von 11% bzw. von 13%).
- Es muss beachtet werden, dass die Dosierung 600mg/d nicht zugelassen ist. Diese Dosierung wird daher in der weiteren Darstellung nicht berücksichtigt.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds ratio (Konfidenzintervall)]

Studie	Retigabin 600mg/d vs. PCB	Retigabin 900mg/d vs. PCB	Retigabin 1200mg/d vs. PCB
	3065A1-205	1,37 (0,72-2,61)	1,73 (0,92-3,28)
VRX-RET-E22-301	-	-	2,93 (1,72-4,99)
VRX-RET-E22-302	1,92 (1,13-3,26)	2,77 (1,66-4,63)	-
	Lacosamid 200mg/d vs. PCB	Lacosamid 400mg/d vs. PCB	
SP-667	2,02 (0,92-4,43)	2,74 (1,28-5,86)	
SP-754	-	1,72 (0,89-3,31)	
SP-755	1,27 (0,69-2,34)	1,94 (1,09-3,47)	

Zusammenfassung:

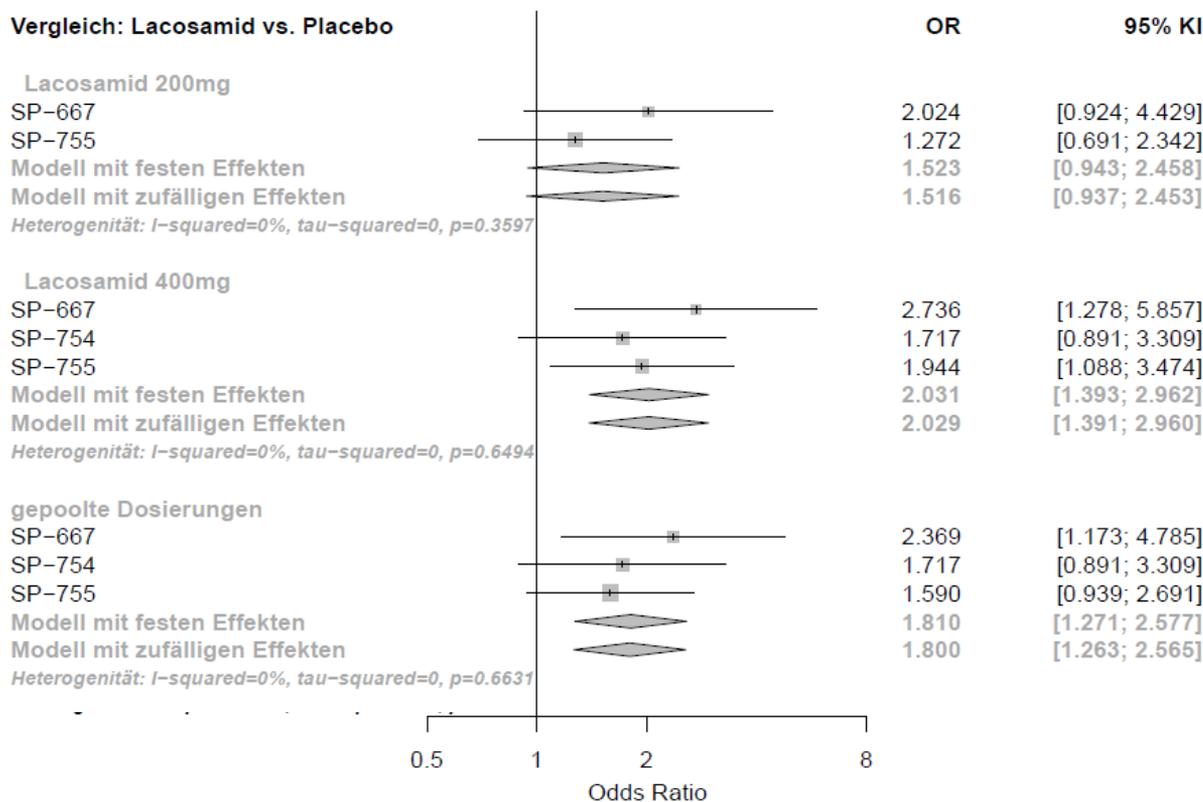
Die Rate der Studienabbrüche aus jedwedem Grund stieg unter beiden Substanzen im Wesentlichen dosisabhängig im Vergleich zu Placebo an.

Direkte Meta-Analyse für „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten) – für alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne Lacosamid 600mg/d)

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Lacosamid zu Placebo und einmal gepoolt über alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne 600mg/d) zu Placebo angegeben.

Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Lacosamid vs. Placebo. Im speziellen Fall gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ eines Studienabbruchs aus jedwedem Grund unter der Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 4-27: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) gegenüber Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Die Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund ist auf dem hohen Dosis-Niveau (400 mg) und in der dosisunabhängigen Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. Die Heterogenität ist für alle Dosierungen und für die dosisunabhängige Gesamtschätzung niedrig, so dass die Schätzungen des Modells mit festen und zufälligen Effekten praktisch austauschbar interpretiert werden können.

Es ist ein von der Lacosamid-Dosis abhängiger Trend zu steigenden relativen Abbruchraten gegenüber Placebo zu konstatieren.

Die Ergebnisse für diesen Endpunkt werden hier der Vollständigkeit halber berichtet, da sie in der später zu berichtenden indirekten Metaanalyse Verwendung gefunden hatten. Für die Interpretation bezogen auf kausal auf Lacosamid beziehbare Abbruchgründe sollte dieser Endpunkt u.E. nicht herangezogen werden, jedenfalls nicht unabhängig von der „Abbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse“.

Die Odds-Ratios der dosisunabhängigen Gesamtschätzung versus Placebo für diesen Endpunkt sind kleiner als für die „Abbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse“ (dies gilt ebenfalls auf jedem einzelnen Dosisniveau), was das Argument unterstützt, dass die „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ keine zusätzlichen kausal zu interpretierenden Komponenten enthalten.

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.*

Die Heterogenitäten für die Modelle mit festen Effekten bei Betrachtung der gepoolten Dosierungen von Retigabin bzw. Lacosamid sind für die Modelle des Vergleichs zwischen Retigabin bzw. Lacosamid versus Placebo aus den direkten Meta-Analysen bekannt. I^2 beträgt hier jeweils 0% für das Modell Retigabin versus Placebo und für das Modell Lacosamid versus Placebo. Dies bedeutet geringe Heterogenität für beide Vergleiche, womit eine sinnvolle Interpretation dieser beiden zusammenfassenden Meta-Analysen und mithin der indirekten Meta-Analyse gegeben ist.

Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der gepoolten (dosisunspezifischen) indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosisunspezifischer Betrachtung) wurde mit 0,0 geschätzt (Standardfehler damit nicht schätzbar). Zur Interpretation des indirekten Vergleichs können also die Schätzungen (für die

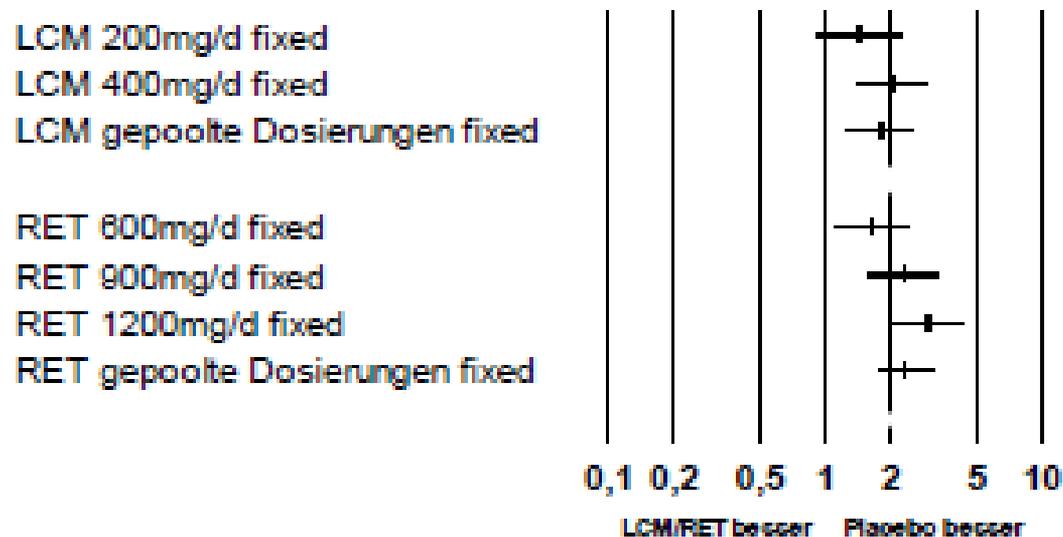
Effekte von Retigabin versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo sowie die Schätzungen Retigabin versus Lacosamide jeweils für die dosis-unspezifischen, über die jeweiligen Wirkstoffe gepoolten Dosierungen) aus dem Modell mit festen Effekten herangezogen werden (nur dieses angegeben, da sich die Schätzungen ohnehin nicht unterscheiden, siehe Methodenbeschreibung).

Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der dosispezifischen indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosispezifischer Betrachtung) wurde ebenfalls mit 0,0 geschätzt (Standardfehler damit nicht schätzbar). Deshalb werden nur die Schätzungen des Modells mit festen Effekten angegeben.

Tabelle 4-99: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten), Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten

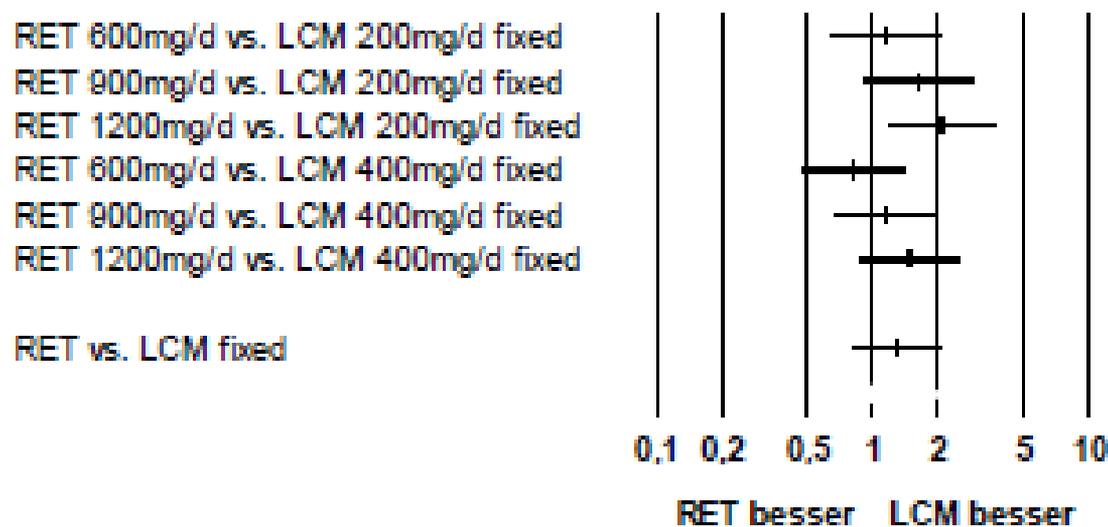
	Placebo	Lacosamid 200mg/d	Lacosamid 400mg/d	Lacosamid gepoolte Dosierungen
Lacosamid 200mg/d	1,45 (0,93 – 2,26)			
Lacosamid 400mg/d	2,04 (1,40 – 2,97)			
Retigabin 600mg/d	1,67 (1,13 – 2,47)	1,16 (0,64 – 2,09)	0,82 (0,48 – 1,41)	
Retigabin 900mg/d	2,33 (1,60 – 3,41)	1,61 (0,90 – 2,90)	1,15 (0,67 – 1,96)	
Retigabin 1200mg/d	3,02 (2,07 – 4,41)	2,09 (1,16 – 3,75)	1,48 (0,87 – 2,53)	
Lacosamid gepoolte Dosierungen	1,81 (1,27 – 2,58)			
Retigabin gepoolte Dosierungen	2,36 (1,75 – 3,17)			1,30 (0,82 – 2,07)

Abbildung 4-28: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Abbildung 4-29: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid) für „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“ (Population der randomisierten Patienten); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Die Konsistenzprüfung zwischen den direkten Effektschätzern aus den Modellen des indirekten Vergleichs erfolgte durch Vergleich mit den dazugehörigen Effektschätzern der direkten meta-analytischen Vergleiche. Da kein Effektschätzer des indirekten Vergleichs außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls des jeweiligen Effektschätzers des direkten Vergleichs lag, kann von ausreichender Konsistenz ausgegangen werden.

Prinzipiell ist dabei zu beachten, dass wegen der unterschiedlichen Schätzverfahren die Punkt- und Intervallschätzer für die direkten Vergleiche Retigabin versus Placebo und Lacosamid versus Placebo zwischen den direkten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) und den direkten Vergleichen der indirekten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) nicht exakt übereinstimmen müssen.

Die prinzipiellen Unterschiede zwischen diesen Modellen und der darin eingesetzten Schätzverfahren sind auch der Grund, weshalb diese Schätzwerte für die jeweiligen direkten Meta-Analysen (Vergleiche Retigabin versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo) innerhalb der indirekten Meta-Analysen nochmals angegeben werden. Damit ist es - ebenfalls im Sinne einer Konsistenzprüfung – möglich, diesbezügliche Abweichungen der vergleichbaren Schätzungen beurteilen zu können.

Für den Endpunkt „Rate an Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“ ergibt sich aus den in der Größenordnung maximal in der zweiten Nachkommastelle liegenden Abweichungen, dass diese irrelevant für die Interpretation sind und dass der wegen der dosisspezifischen indirekten Meta-Analyse mit zufälligen Effekten notwendig gewordene Modellübergang hier zu keinen Problemen der Konsistenz geführt hat.

4.3.2.1.3.1.10 Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie) (Safety Population) – RCT mit der Vergleichsmedikation Lacosamid

Für diesen Endpunkt liegen die Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Lacosamid) nur unvollständig vor (vollständig nur für Studie SP-667), da in den verfügbaren Quellen (⁵Chung et al. 2010; ⁶Halász et al. 2009), solche Unerwünschten Ereignisse aufgeführt sind, die $\geq 10\%$ (Studie SP -754) bzw. $\geq 5\%$ (Studie SP -755) der jeweiligen Lacosamid-Behandlungsarme aufgetreten sind. Da die Raten zum vorliegenden Endpunkt (Ataxie) im Rahmen dieser beiden Studien nicht in diesem Maße aufgetreten sind und entsprechend nicht in den Publikationen der jeweiligen Studien beziffert werden, kann bestenfalls abgeschätzt werden, dass die Raten $< 10\%$ (Studie SP-754) bzw. $< 5\%$ (Studie SP-755) pro Behandlungsarm betragen. Durch die Unvollständigkeit der exakten Angaben ist die Durchführung sowohl einer direkten Meta-Analyse als auch eines indirekten Vergleichs für diesen Endpunkt nicht sinnvoll.

Nichtsdestotrotz werden die vorhandenen Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lacosamid) für diesen Endpunkt auf Studienebene hier dargestellt, auch wenn die Struktur dieses Abschnitts nicht vorsieht, dass Daten ausschließlich auf Studienebene (ohne indirekten Vergleich) präsentiert werden.

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 0.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	RET	RET	RET	LCM	LCM	Placebo
		600mg/d	900mg/d	1200mg/d	200mg/d	400mg/d	
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302	•					•
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302	•	•				•
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-301			•			•
1	SP-667				•		•
1	SP-667					•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Die unvollständige Datenlage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt keine sinnvolle Durchführung eines indirekten Vergleichs.

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (Safety Population)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Koordinationsstörung (Ataxie) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-301	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Koordinationsstörung (Ataxie) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-302	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Koordinationsstörung (Ataxie) berichtet wurde.
SP-667	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Koordinationsstörung (Ataxie) berichtet wurde. Exakte Anzahl nur dann vorhanden, wenn dieses Unerwünschte Ereignis in mind. einem Behandlungsarm bei $\geq 10\%$ der Patienten aufgetreten ist.

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 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (Safety Population) 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
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-667	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Für die beiden Phase 3-Studien (SP-754 und SP-755) liegt hohes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vor, da die exakten Angaben zu den jeweiligen Raten des vorliegenden Endpunkts nicht berichtet werden, da die Schwellen der zur Publikation ausschlaggebenden %-Werte in keinem der Behandlungsarme erreicht werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (Safety Population)

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl Patienten mit Koordinationsstörung (Ataxie) N (%) [sofern nicht anders angegeben]				Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)		
	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	LCM 200 mg/d vs. PCB	LCM 400 mg/d vs. PCB	LCM 600mg/d vs. PCB
SP-667	97	107	108	106	3 (3)	4 (4)	14 (13)	24 (23)	1,22 (0,27-5,58)	4,67 (1,30-16,77)	9,17 (2,66-31,57)

Abkürzung: NA = nicht auswertbar

Zusammenfassende Beschreibung „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (Safety Population):

- Eine sinnvolle Interpretation für diesen Endpunkt ist nur für die Studie SP-667 möglich, da die Angaben für die beiden anderen Studien (SP-754 und SP-755) unvollständig sind.
- Die Häufigkeit der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie) nimmt in der Studie SP-667 dosisabhängig zu und erreicht maximal 23% unter 600mg/d (bei einer korrespondierenden Placeborate von 3%). Für die beiden Dosierungen 400mg/d und 600mg/d sind diese Unterschiede im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant.
- In der Studie SP-754 lag die Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen in allen Lacosamid-Behandlungsarmen jeweils unter 10%, in der Studie SP-755 jeweils unter 5%.
- Es muss beachtet werden, dass die Dosierung 600mg/d nicht zugelassen ist. Diese Dosierung wird daher in der weiteren Darstellung nicht berücksichtigt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (Safety Population) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)]

Studie	Retigabin 600mg/d vs. PCB	Retigabin 900mg/d vs. PCB	Retigabin 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	1,45 (0,24-8,90)	2,07 (0,37-11,56)	3,84 (0,79-18,54)
VRX-RET-E22-301	-	-	3,24 (1,25-8,42)
VRX-RET-E22-302	NA	NA	-
	Lacosamid 200mg/d vs. PCB		Lacosamid 400mg/d vs. PCB
SP-667	1,22 (0,27-5,58)		4,67 (1,30-16,77)
SP-754	-		NA
SP-755	NA		NA

Abkürzung: NA = nicht auswertbar

Zusammenfassung:

Aufgrund der oben genannten Gründe des Fehlens der exakten Angaben für zwei der Lacosamid-Studien (SP-754 und SP-755) ist eine umfassende Bewertung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht möglich. Die vorliegenden Daten lassen jedoch für beide Substanzen auf ein dosisabhängiges Ansteigen der Raten im Vergleich zu Placebo schließen.

Betrachtet man die zugelassenen Lacosamid-Dosierungen gepoolt, ergibt sich für die Studie SP-667 eine Rate von 6,5% gegenüber 3,1% unter Placebo (Odds Ratio [95% Konfidenzintervall]: 2,86 [0,82 – 9,96]).

Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Lacosamid vs. Placebo. Im speziellen Fall gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ des Auftretens von Koordinationsstörung (Ataxie) als Unerwünschtes Ereignis unter der Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo.

Es wurde keine direkte Meta-Analyse für diesen Endpunkt für Lacosamid durchgeführt, da nur die eine Studie SP-667 mit vollständigen Daten zuverlässig bewertet werden kann. Ausgehend von den Ergebnissen dieser einen Studie lässt sich ein von der Lacosamid-Dosis abhängiger Trend zu steigenden Raten an Patienten mit Koordinationsstörungen gegenüber Placebo erkennen.

Die Ergebnisse zur Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie) sind als Hinweis für einen Schaden für Lacosamid zu interpretieren.

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.*

Aufgrund der oben bereits mehrfach aufgeführten Gründe der Unvollständigkeit der exakten Daten wird für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3.1.11 Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea) (Safety Population) – RCT mit der Vergleichsmedikation Lacosamid

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 0.

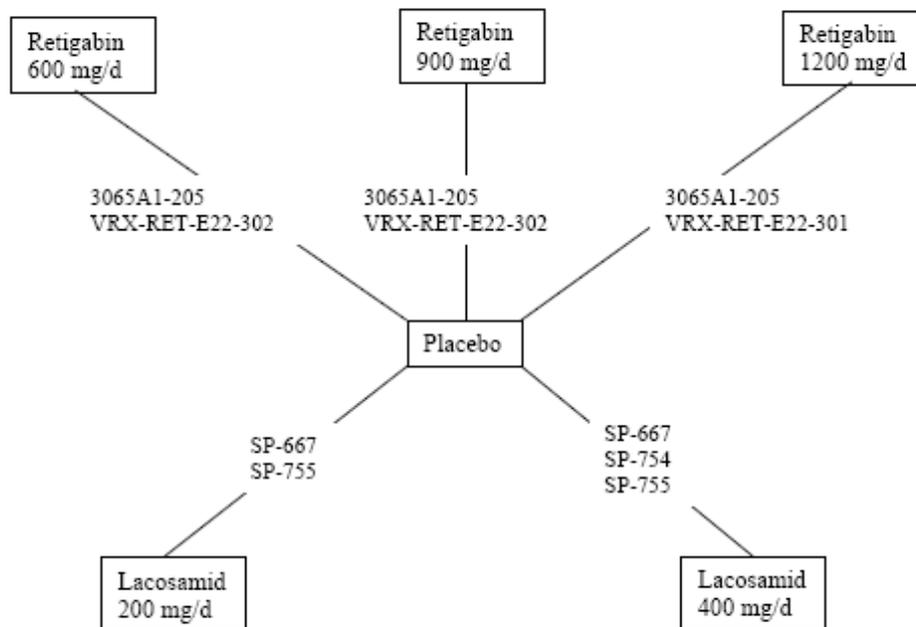
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	RET	RET	RET	LCM	LCM	Placebo
		600mg/d	900mg/d	1200mg/d	200mg/d	400mg/d	
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302	•					•
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302	•					•
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-301		•				•
2	SP-667 SP-755				•		•
3	SP-667 SP-754 SP-755					•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-30: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“



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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Übelkeit (Nausea) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-301	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Übelkeit (Nausea) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-302	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Übelkeit (Nausea) berichtet wurde.
SP-667	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Übelkeit (Nausea) berichtet wurde.
SP-754	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Übelkeit (Nausea) berichtet wurde.
SP-755	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Übelkeit (Nausea) berichtet wurde.

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 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) 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
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-667	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-754	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-755	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Es liegen in keiner Studie Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt basierend auf der Safety Population vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (Safety Population)

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl Patienten mit Übelkeit (Nausea) N (%)				Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)		
	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	LCM 200 mg/d vs. PCB	LCM 400 mg/d vs. PCB	LCM 600mg/d vs. PCB
SP-667	97	107	108	106	9 (9)	11 (10)	16 (15)	19 (18)	1,12 (0,44-2,83)	1,70 (0,71-4,05)	2,14 (0,92-4,98)
SP-754	104	-	204	97	5 (5)	-	24 (12)	16 (17)	-	2,64 (0,98-7,14)	3,91 (1,37-11,14)
SP-755	163	163	159	-	2 (1)	9 (6)	13 (8)	-	4,71 (1,001-22,12)	7,17 (1,59-32,30)	-

Zusammenfassende Beschreibung „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population):

- Die Häufigkeit der Patienten mit Übelkeit (Nausea) nimmt grundsätzlich dosisabhängig zu und erreicht maximal 18% und 17% unter 600mg/d (bei einer korrespondierenden Placeborate von 9% bzw. 5%). In der Studie SP-754 ist der Unterschied für die 600mg/d Dosierung statistisch signifikant, in der Studie SP-755 sind die Unterschiede für beide untersuchten Dosierungen (200mg/d und 400 mg/d) statistisch signifikant.
- Es muss beachtet werden, dass die Dosierung 600mg/d nicht zugelassen ist. Diese Dosierung wird daher in der weiteren Darstellung nicht berücksichtigt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)]

Studie	Retigabin 600mg/d	Retigabin 900mg/d	Retigabin 1200mg/d
	vs. PCB	vs. PCB	vs. PCB
3065A1-205	1,21 (0,32-4,65)	1,01 (0,25-4,17)	1,14 (0,30-4,37)
VRX-RET-E22-301	-	-	1,66 (0,73-3,78)
VRX-RET-E22-302	1,59 (0,60-4,20)	1,78 (0,68-4,62)	-
	Lacosamid 200mg/d		Lacosamid 400mg/d
	vs. PCB		vs. PCB
SP-667	1,12 (0,44-2,83)		1,70 (0,71-4,05)
SP-754	-		2,64 (0,98-7,14)
SP-755	4,71 (1,001-22,12)		7,17 (1,59-32,30)

Zusammenfassung:

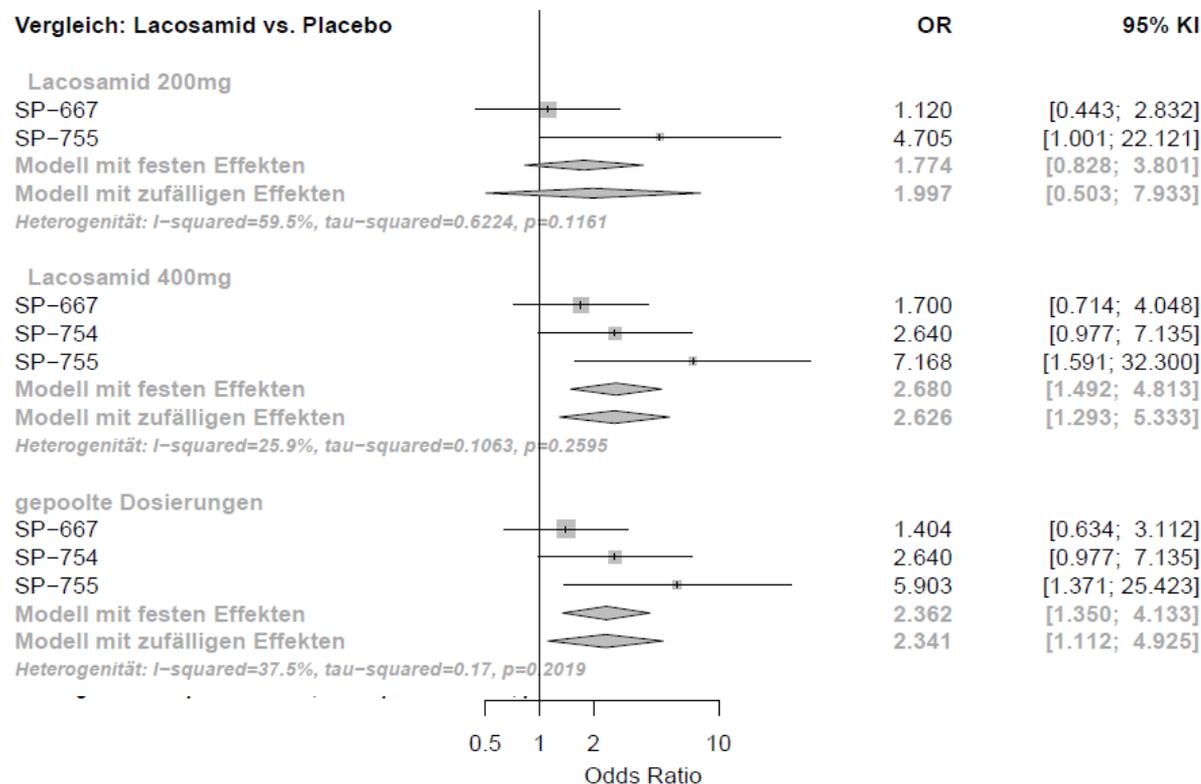
Die Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea) stieg unter beiden Substanzen im Wesentlichen dosisabhängig im Vergleich zu Placebo an. Statistische Signifikanz wurde für Lacosamid in der Studie SP-755 für beide Dosierungen (200mg/d und 400mg/d) gegenüber Placebo erreicht.

Direkte Meta-Analyse für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) – für alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne Lacosamid 600mg/d):

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Lacosamid zu Placebo und einmal gepoolt über alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne 600mg/d) zu Placebo angegeben.

Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Lacosamid vs. Placebo. Im speziellen Fall gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ für Übelkeit (Nausea) als Unerwünschtes Ereignis unter der Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 4-31: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Die Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea) ist auf dem hohen Dosis-Niveau von 400 mg/d und in der dosisunabhängigen Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. Die Heterogenität ist in der niedrigen Dosisgruppe von 200 mg/d mäßig; für die hohe Dosierung und für die dosisunabhängige Gesamtschätzung jedoch niedrig, so dass die Schätzungen des Modells mit festen und zufälligen Effekten für diese Meta-Analysen praktisch austauschbar interpretiert werden können.

Es ist ein von der Lacosamid-Dosis abhängiger Trend zu steigenden relativen Raten gegenüber Placebo zu konstatieren.

Die Ergebnisse zur Rate an Patienten mit Übelkeit (Nausea) sind als Beleg für einen Schaden für Lacosamid zu interpretieren.

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.*

Die Heterogenitäten für die Modelle mit festen Effekten bei Betrachtung der gepoolten Dosierungen von Retigabin bzw. Lacosamid sind für die Modelle des Vergleichs zwischen Retigabin bzw. Lacosamid versus Placebo aus den direkten Meta-Analysen bekannt. I^2 beträgt 0% für das Modell Retigabin versus Placebo und 37,5% für das Modell Lacosamid versus Placebo. Dies bedeutet geringe Heterogenität für beide Vergleiche, womit eine sinnvolle Interpretation dieser beiden zusammenfassenden Meta-Analysen und mithin der indirekten Meta-Analyse gegeben ist.

Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der gepoolten (dosisunspezifischen) indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosisunspezifischer Betrachtung) wurde mit 0,0 geschätzt (Standardfehler damit nicht schätzbar). Zur Interpretation des indirekten Vergleichs können also die Schätzungen (für die Effekte von Retigabin versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo sowie die Schätzungen Retigabin versus Lacosamide jeweils für die dosis-unspezifischen und über die jeweiligen Wirkstoffe gepoolten Dosierungen) aus dem Modell mit festen Effekten herangezogen werden (da sich die Schätzungen ohnehin nicht unterscheiden, siehe Methodenbeschreibung).

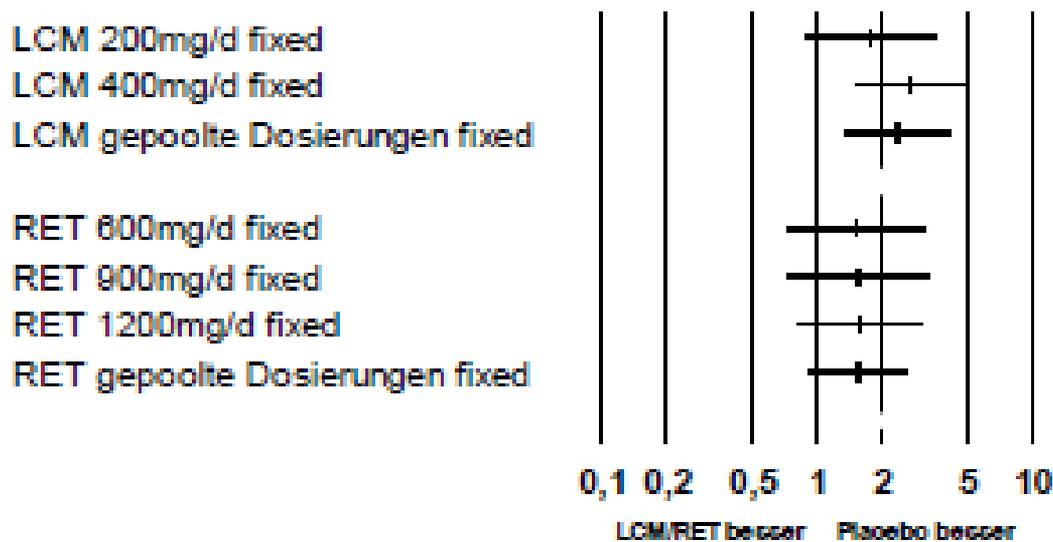
Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der dosispezifischen indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosispezifischer Betrachtung) wurde ebenfalls mit 0,0 geschätzt (Standardfehler damit nicht schätzbar). Deshalb werden nur die Schätzungen des Modells mit festen Effekten angegeben.

Tabelle 4-110: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten

	Placebo	Lacosamid 200mg/d	Lacosamid 400mg/d	Lacosamid gepoolte Dosierungen
Lacosamid 200mg/d	1,77 (0,88 – 3,56)			
Lacosamid 400mg/d	2,69 (1,50 – 4,82)			
Retigabin 600mg/d	1,50 (0,71 – 3,17)	0,85 (0,30 – 2,35)	0,56 (0,22 – 1,44)	
Retigabin 900mg/d	1,54 (0,73 – 3,26)	0,87 (0,31 – 2,42)	0,57 (0,22 – 1,48)	
Retigabin 1200mg/d	1,57 (0,80 – 3,06)	0,88 (0,34 – 2,33)	0,58 (0,24 – 1,42)	
Lacosamid gepoolte Dosierungen	2,36 (1,35 – 4,13)			
Retigabin gepoolte Dosierungen	1,54 (0,91 – 2,63)			0,65 (0,30 – 1,41)

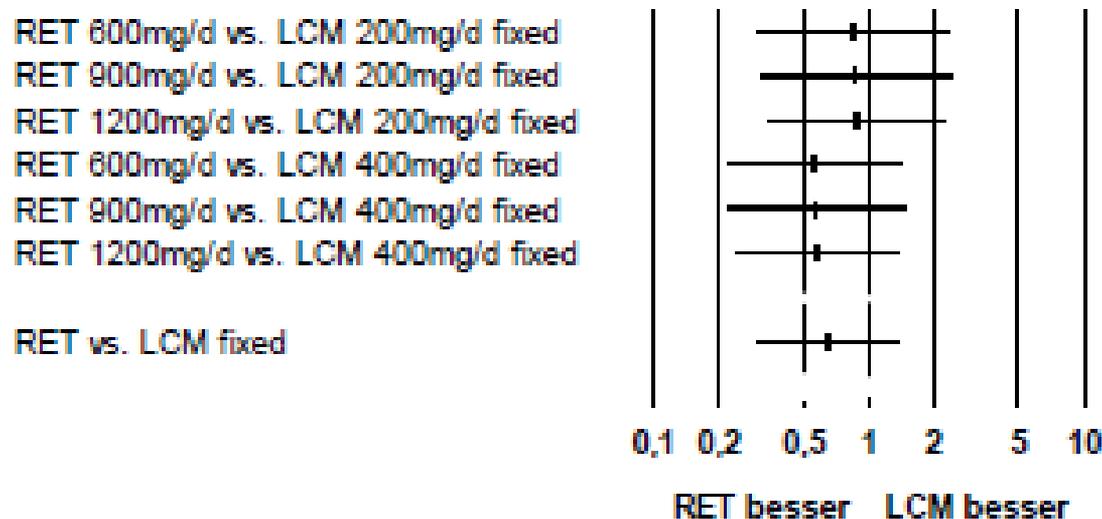
Quelle: eigene Berechnungen

Abbildung 4-32: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Abbildung 4-33: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid) für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Die Konsistenzprüfung zwischen den direkten Effektschätzern aus den Modellen des indirekten Vergleichs erfolgte durch Vergleich mit den dazugehörigen Effektschätzern der direkten meta-analytischen Vergleiche. Da kein Effektschätzer des indirekten Vergleichs außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls des jeweiligen Effektschätzers des direkten Vergleichs lag, kann von ausreichender Konsistenz ausgegangen werden.

Prinzipiell ist dabei zu beachten, dass wegen der unterschiedlichen Schätzverfahren die Punkt- und Intervallschätzer für die direkten Vergleiche Retigabin versus Placebo und Lacosamid versus Placebo zwischen den direkten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) und den direkten Vergleichen der indirekten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) nicht exakt übereinstimmen müssen.

Die prinzipiellen Unterschiede zwischen diesen Modellen und der darin eingesetzten Schätzverfahren sind auch der Grund, weshalb diese Schätzwerte für die jeweiligen direkten Meta-Analysen (Vergleiche Retigabin versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo) innerhalb der indirekten Meta-Analysen nochmals angegeben werden. Damit ist es - ebenfalls im Sinne einer Konsistenzprüfung - möglich, diesbezügliche Abweichungen der vergleichbaren Schätzungen beurteilen zu können.

Für den Endpunkt „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ ergibt sich aus den in der Größenordnung maximal in der zweiten Nachkommastelle liegenden Abweichungen, dass diese irrelevant für die Interpretation sind und dass der wegen der *dosisspezifischen indirekten Meta-Analyse mit zufälligen Effekten* notwendig gewordene Modellübergang hier zu keinen Problemen der Konsistenz geführt hat.

4.3.2.1.3.1.12 Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness) (Safety Population) – RCT mit der Vergleichsmedikation Lacosamid

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 0.

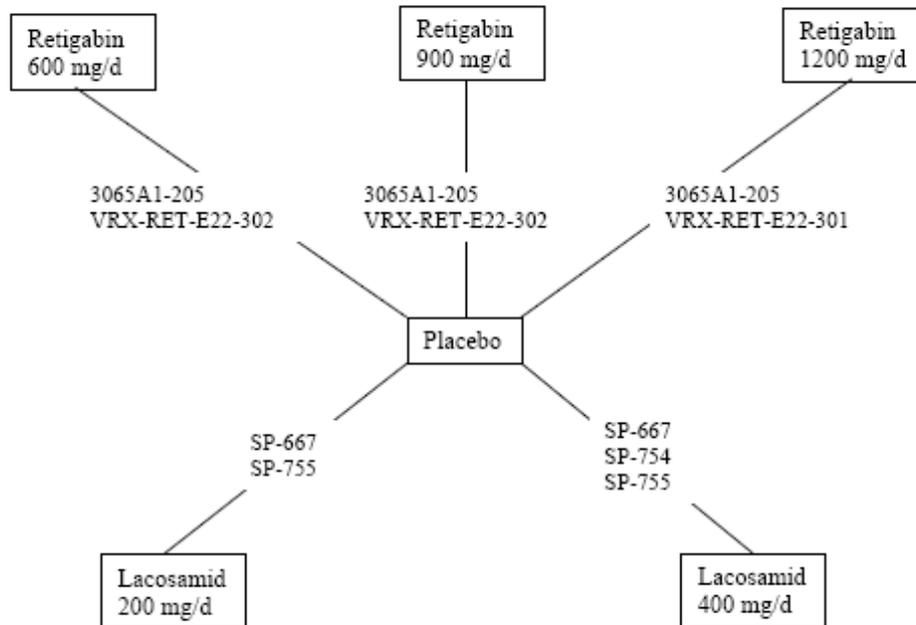
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	RET	RET	RET	LCM	LCM	Placebo
		600mg/d	900mg/d	1200mg/d	200mg/d	400mg/d	
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302	• •					• •
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302		• •				• •
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-301			• •			• •
2	SP-667 SP-755				• •		• •
3	SP-667 SP-754 SP-755					• • •	• • •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-34: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“



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

Tabelle 4-112: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Schwindel (Dizziness) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-301	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Schwindel (Dizziness) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-302	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Schwindel (Dizziness) berichtet wurde.
SP-667	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Schwindel (Dizziness) berichtet wurde.
SP-754	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Schwindel (Dizziness) berichtet wurde.
SP-755	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Schwindel (Dizziness) berichtet wurde.

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 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-667	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-754	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-755	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Es liegen in keiner Studie Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt basierend auf der Safety Population vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (Safety Population)

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl Patienten mit Schwindel (Dizziness) N (%)				Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)		
	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg g/d	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600m g/d	LCM 200 mg/d vs. PCB	LCM 400 mg/d vs. PCB	LCM 600mg/d vs. PCB
SP-667	97	107	108	106	10 (10)	26 (24)	28 (26)	58 (55)	2,79 (1,27-6,15)	3,05 (1,39-6,66)	10,51 (4,93-22,43)
SP-754	104	-	204	97	11 (11)	-	86 (42)	49 (51)	-	6,16 (3,11-12,21)	8,63 (4,11-18,11)
SP-755	163	163	159	-	8 (5)	17 (10)	25 (16)	-	2,26 (0,95-5,39)	3,62 (1,58-8,28)	-

Zusammenfassende Beschreibung „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population):

- Die Häufigkeit der Patienten mit Schwindel (Dizziness) nimmt grundsätzlich dosisabhängig zu und erreicht maximal 55% bzw. 51% unter 600mg/d (bei einer korrespondierenden Placeborate von 10% bzw. 11%). Die Unterschiede sind durchwegs signifikant mit Ausnahme der 200mg/d Dosierung in der Studie SP-755.
- Es muss beachtet werden, dass die Dosierung 600mg/d nicht zugelassen ist. Diese Dosierung wird daher in der weiteren Darstellung nicht berücksichtigt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)]

Studie	Retigabin 600mg/d vs. PCB	Retigabin 900mg/d vs. PCB	Retigabin 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	2,00 (0,58-6,87)	5,01 (1,62-15,52)	6,02 (1,99-18,20)
VRX-RET-E22-301	-	-	4,25 (2,42-7,46)
VRX-RET-E22-302	2,88 (1,43-5,80)	4,99 (2,55-9,80)	-
	Lacosamid 200mg/d vs. PCB		Lacosamid 400mg/d vs. PCB
SP-667	2,79 (1,27-6,15)		3,05 (1,39-6,66)
SP-754	-		6,16 (3,11-12,21)
SP-755	2,26 (0,95-5,39)		3,62 (1,58-8,28)

Zusammenfassung:

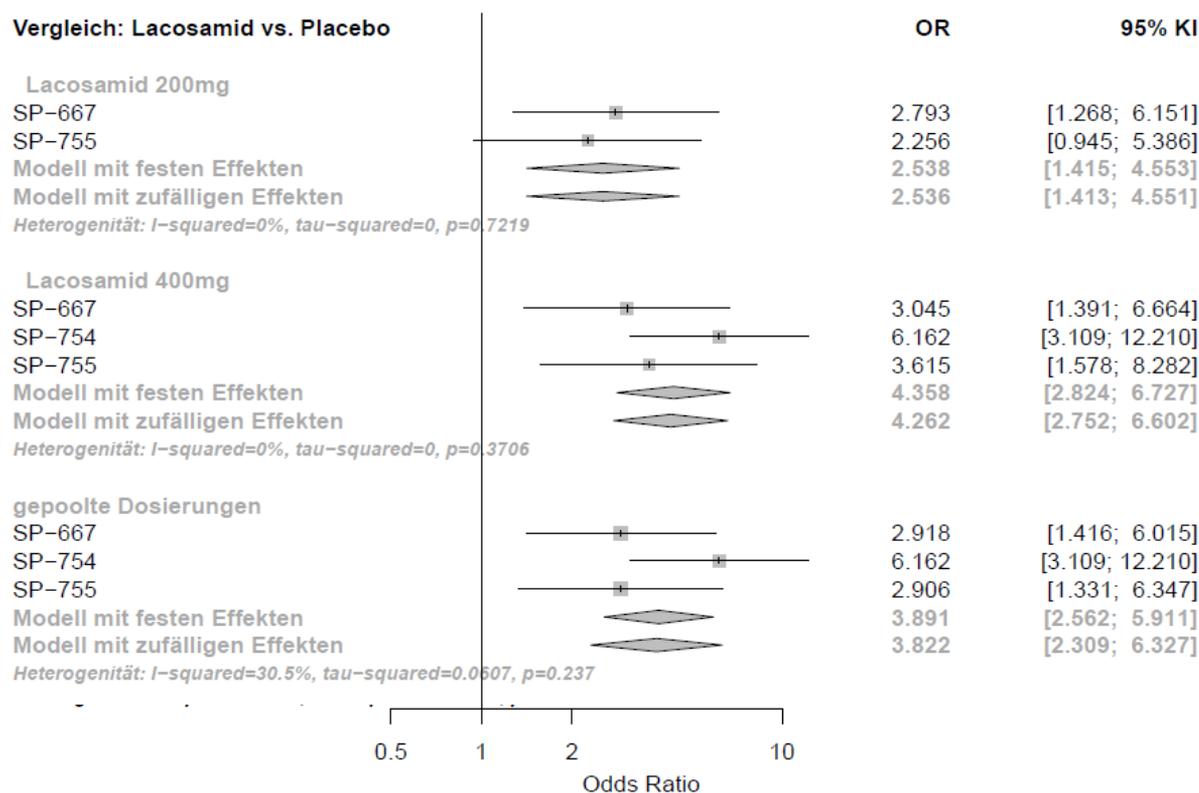
Die Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness) stieg unter beiden Substanzen im Wesentlichen dosisabhängig im Vergleich zu Placebo an. Die jeweiligen beobachteten Unterschiede gegenüber Placebo sind für beide Substanzen statistisch signifikant mit jeweils einer Ausnahme für die niedrige Dosierung (Retigabin: 600mg/d in Studie 3065A1-205; Lacosamid: 200 mg/d in Studie SP-755).

Direkte Meta-Analyse für „Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea)“ (Safety Population) – für alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne Lacosamid 600mg/d):

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Lacosamid zu Placebo und einmal gepoolt über alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne 600mg/d) zu Placebo angegeben.

Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Lacosamid vs. Placebo. Im speziellen Fall gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ für Übelkeit (Nausea) als Unerwünschtes Ereignis unter der Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 4-35: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Die Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness) ist sowohl für die dosisspezifische Gesamtschätzung als auch für die dosisunabhängige Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. Die Heterogenität ist in allen Fällen niedrig (dosisspezifisch und dosisunabhängig), so dass die Schätzungen des Modells mit festen und

zufälligen Effekten für diese Meta-Analysen praktisch austauschbar interpretiert werden können.

Es ist ein von der Lacosamid-Dosis abhängiger Trend zu steigenden relativen Raten gegenüber Placebo zu konstatieren.

Die Ergebnisse zur Rate an Patienten mit Schwindel (Dizziness) sind als Beleg für einen Schaden für Lacosamid zu interpretieren.

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.*

Die Heterogenitäten für die Modelle mit festen Effekten bei Betrachtung der gepoolten Dosierungen von Retigabin bzw. Lacosamid sind für die Modelle des Vergleichs zwischen Retigabin bzw. Lacosamid versus Placebo aus den direkten Meta-Analysen bekannt. I^2 beträgt 0% für das Modell Retigabin versus Placebo und 30,5% für das Modell Lacosamid versus Placebo. Dies bedeutet geringe Heterogenität für beide Vergleiche, womit eine sinnvolle Interpretation dieser beiden zusammenfassenden Meta-Analysen und mithin der indirekten Meta-Analyse gegeben ist.

Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der gepoolten (dosisunspezifischen) indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosisunspezifischer Betrachtung) wurde mit 0,0 geschätzt (Standardfehler damit nicht schätzbar). Zur Interpretation des indirekten Vergleichs können also die Schätzungen (für die Effekte von Retigabin versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo sowie die Schätzungen Retigabin versus Lacosamide jeweils für die dosis-unspezifischen und über die jeweiligen Wirkstoffe gepoolten Dosierungen) aus dem Modell mit festen Effekten herangezogen werden (da sich die Schätzungen ohnehin nicht unterscheiden, siehe Methodenbeschreibung).

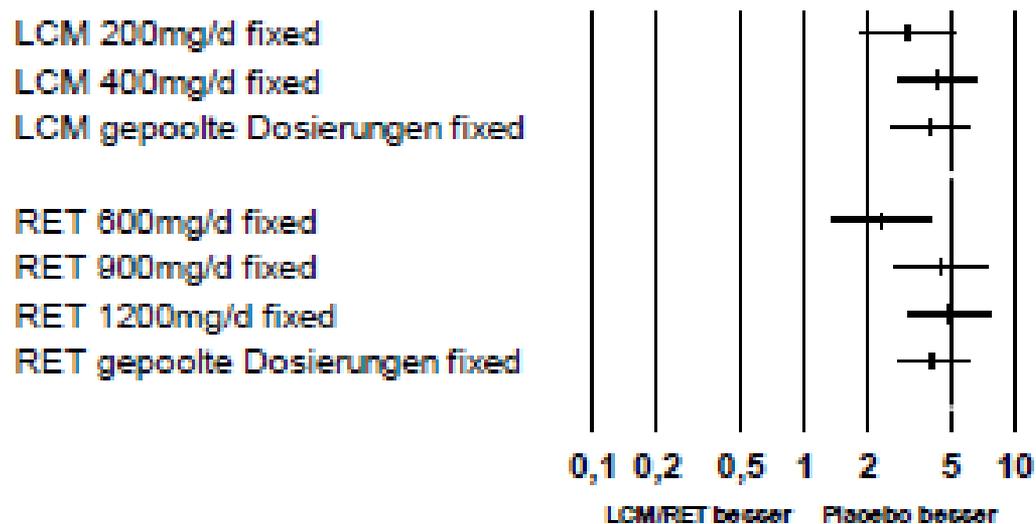
Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der dosispezifischen indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosispezifischer Betrachtung) wurde ebenfalls mit 0,0 geschätzt (Standardfehler damit nicht schätzbar). Deshalb werden nur die Schätzungen des Modells mit festen Effekten angegeben.

Tabelle 4-116: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten

	Placebo	Lacosamid 200mg/d	Lacosamid 400mg/d	Lacosamid gepoolte Dosierungen
Lacosamid 200mg/d	3,11 (1,82 – 5,29)			
Lacosamid 400mg/d	4,37 (2,83 – 6,75)			
Retigabin 600mg/d	2,34 (1,37 – 4,00)	0,75 (0,35 – 1,60)	0,54 (0,27 – 1,07)	
Retigabin 900mg/d	4,46 (2,70 – 7,34)	1,43 (0,69 – 2,98)	1,02 (0,53 – 1,98)	
Retigabin 1200mg/d	4,97 (3,14 – 7,86)	1,60 (0,79 – 3,23)	1,14 (0,60 – 2,14)	
Lacosamid gepoolte Dosierungen	4,00 (2,62 – 6,11)			
Retigabin gepoolte Dosierungen	4,10 (2,77 – 6,07)			1,03 (0,58 – 1,83)

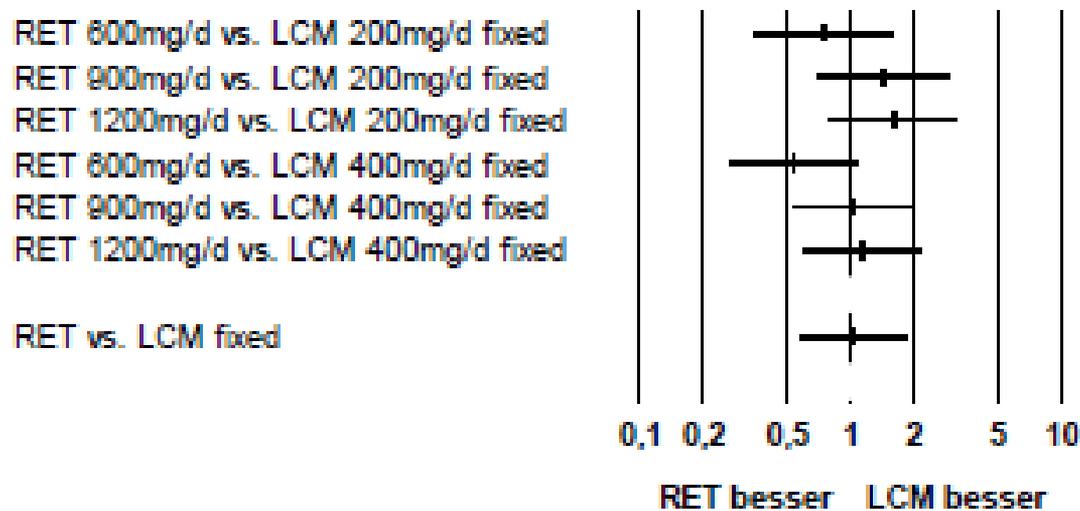
Quelle: eigene Berechnungen

Abbildung 4-36: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Abbildung 4-37: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid) für „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Die Konsistenzprüfung zwischen den direkten Effektschätzern aus den Modellen des indirekten Vergleichs erfolgte durch Vergleich mit den dazugehörigen Effektschätzern der direkten meta-analytischen Vergleiche. Da kein Effektschätzer des indirekten Vergleichs außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls des jeweiligen Effektschätzers des direkten Vergleichs lag, kann von ausreichender Konsistenz ausgegangen werden.

Prinzipiell ist dabei zu beachten, dass wegen der unterschiedlichen Schätzverfahren die Punkt- und Intervallschätzer für die direkten Vergleiche Retigabin versus Placebo und Lacosamid versus Placebo zwischen den direkten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) und den direkten Vergleichen der indirekten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) nicht exakt übereinstimmen müssen.

Die prinzipiellen Unterschiede zwischen diesen Modellen und der darin eingesetzten Schätzverfahren sind auch der Grund, weshalb diese Schätzwerte für die jeweiligen direkten Meta-Analysen (Vergleiche Retigabin versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo) innerhalb der indirekten Meta-Analysen nochmals angegeben werden. Damit ist es - ebenfalls im Sinne einer Konsistenzprüfung - möglich, diesbezügliche Abweichungen der vergleichbaren Schätzungen beurteilen zu können.

Für den Endpunkt „Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness)“ ergibt sich aus den in der Größenordnung maximal in der ersten Nachkommastelle liegenden Abweichungen, dass diese irrelevant für die Interpretation sind und dass der wegen der *dosisspezifischen indirekten Meta-Analyse mit zufälligen Effekten* notwendig gewordene Modellübergang hier zu keinen Problemen der Konsistenz geführt hat.

4.3.2.1.3.1.13 Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) (Safety Population) – RCT mit der Vergleichsmedikation Lacosamid

Es muss angemerkt werden, dass für diesen Endpunkt die Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Lacosamid) nur für zwei der in die Bewertung einbezogenen drei Studien vollständig vorliegen. Denn in der verfügbaren Quelle für die Studie SP-754 (⁵Chung et al. 2010) sind nur solche Unerwünschten Ereignisse aufgeführt, die in $\geq 10\%$ der jeweiligen Lacosamid-Behandlungsarme aufgetreten sind. Da die Raten zum vorliegenden Endpunkt (Fatigue) nicht in diesem Maße aufgetreten sind und entsprechend nicht in der Publikation der jeweiligen Studie beziffert sind, kann bestenfalls abgeschätzt werden, dass die Raten $< 10\%$ pro Behandlungsarm betragen.

Nichtsdestotrotz werden die vorhandenen Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lacosamid) für diesen Endpunkt auf hier in Form einer Meta-Analyse und eines indirekten Vergleichs dargestellt, da hier anders als beim Endpunkt „Koordinationsstörungen (Ataxie)“ (vollständige Daten nur für eine Studie) zumindest die Daten zweier Studien Eingang in die Analyse finden.

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 0.

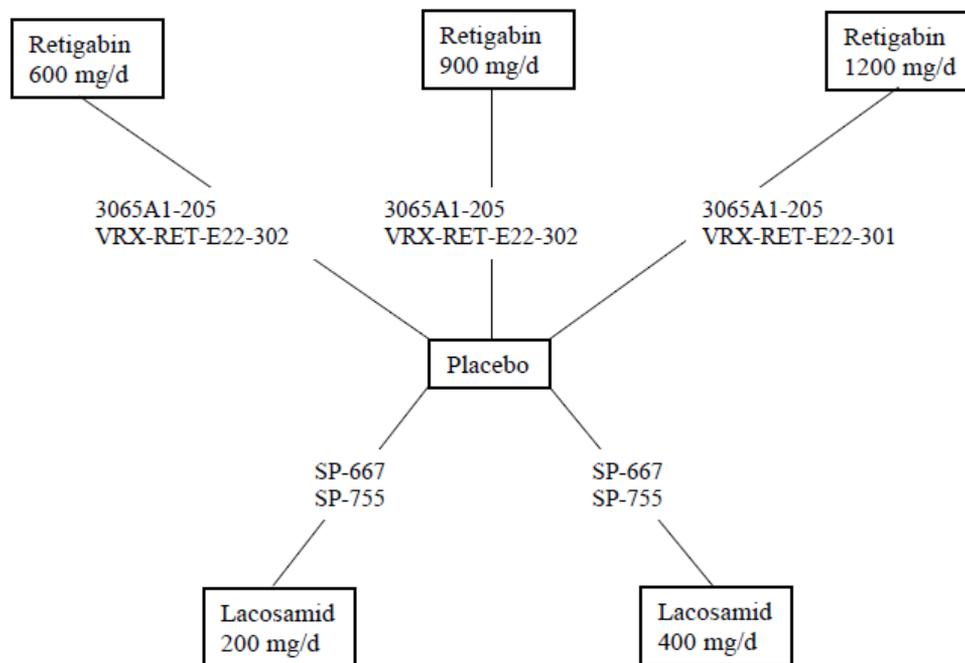
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	LCM 200mg/d	LCM 400mg/d	Placebo
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302	•					•
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302		•				•
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-301			•			•
2	SP-667 SP-755				•		•
2	SP-667 SP-755					•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-38: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“



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

Tabelle 4-118: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Erschöpfung (Fatigue) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-301	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Erschöpfung (Fatigue) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-302	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Erschöpfung (Fatigue) berichtet wurde.
SP-667	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Erschöpfung (Fatigue) berichtet wurde. Exakte Anzahl nur dann vorhanden, wenn dieses Unerwünschte Ereignis in mind. einem Behandlungsarm bei $\geq 10\%$ der Patienten aufgetreten ist.
SP-755	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Erschöpfung (Fatigue) berichtet wurde. Exakte Anzahl nur dann vorhanden, wenn dieses Unerwünschte Ereignis in mind. einem Behandlungsarm bei $\geq 5\%$ der Patienten aufgetreten ist.

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 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-667	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-755	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Für die Phase 3-Studie SP-754 liegt hohes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vor, da die exakten Angaben zu den jeweiligen Raten des vorliegenden Endpunkts nicht berichtet werden, da die Schwelle des zur Publikation ausschlaggebenden %-Werts in keinem der Behandlungsarme erreicht wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (Safety Population)

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) N (%) [sofern nicht anders angegeben]				Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)		
	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	LCM 200 mg/d vs. PCB	LCM 400 mg/d vs. PCB	LCM 600mg/d vs. PCB
SP-667	97	107	108	106	5 (5)	11 (10)	13 (12)	21 (20)	2,11 (0,71-6,30)	2,52 (0,86-7,34)	4,55 (1,64-12,59)
SP-755	163	163	159	-	6 (4)	8 (5)	10 (6)	-	1,35 (0,46-3,98)	1,76 (0,62-4,95)	-

Abkürzung: NA = nicht auswertbar

Zusammenfassende Beschreibung „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population):

- Eine sinnvolle Interpretation für diesen Endpunkt ist nur für die beiden Studien SP-667 und SP-755 möglich, da die Angaben für Studie SP-754 unvollständig sind.
- Die Häufigkeit der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) nimmt grundsätzlich dosisabhängig zu und erreicht maximal 12% unter 400mg/d und maximal 20% unter 600mg/d (bei einer korrespondierenden Placeborate von 5%). Es besteht jedoch nur für die Dosis 600mg/d eine statistische Signifikanz.
- In der Studie SP-754 lag die Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen in allen Lacosamid-Behandlungsarmen jeweils unter 10%.
- Es muss beachtet werden, dass die Dosierung 600mg/d nicht zugelassen ist. Diese Dosierung wird daher in der weiteren Darstellung nicht berücksichtigt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)]

Studie	Retigabin 600mg/d vs. PCB	Retigabin 900mg/d vs. PCB	Retigabin 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	NA	NA	NA
VRX-RET-E22-301	-	-	2,17 (1,04-4,52)
VRX-RET-E22-302	7,19 (2,73-18,96)	6,22 (2,34-16,56)	-
	Lacosamid 200mg/d vs. PCB		Lacosamid 400mg/d vs. PCB
SP-667	2,11 (0,71-6,30)		2,52 (0,86-7,34)
SP-754	-		NA
SP-755	1,35 (0,46-3,98)		1,76 (0,62-4,95)

Abkürzung: NA = nicht auswertbar

Zusammenfassung:

Aufgrund der oben genannten Gründe des Fehlens der exakten Angaben für eine der in die Bewertung einbezogenen Lacosamid-Studien (SP-754) ist eine Bewertung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nur unter Berücksichtigung der beiden anderen Studien möglich.

Die vorliegenden Daten lassen jedoch für beide Substanzen auf ein dosisabhängiges Ansteigen der Raten im Vergleich zu Placebo schließen. Lediglich der Schätzer für die 1200mg/d Dosierung für Retigabin liegt numerisch unter denjenigen der entsprechenden niedrigeren Dosierungen. Für die Studie 3065A1-205 wurden für keinen der Behandlungsarme Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) gemeldet, daher kann für diese Studie per definitionem kein Odds Ratio berechnet werden.

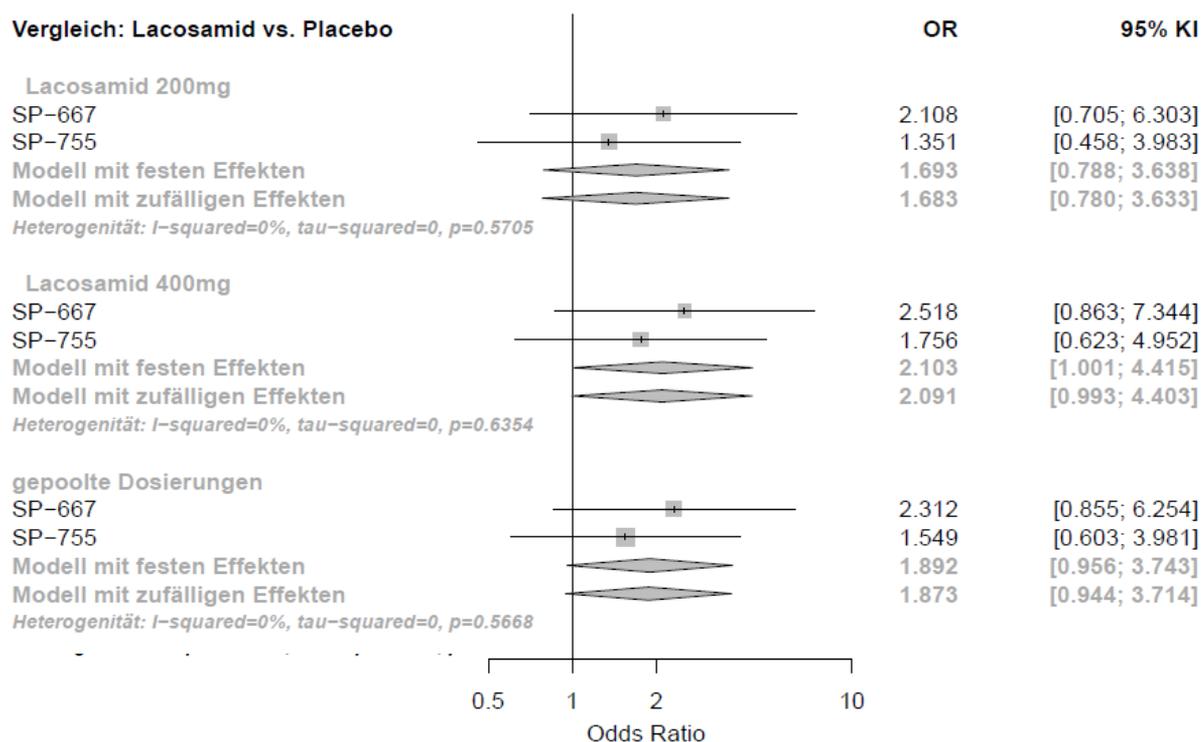
Die beobachteten Unterschiede unter Retigabin sind für die beiden Phase 3 Studien VRX-RET-E22-301 und VRX-RET-E22-302 alle statistisch signifikant. Für die beiden Lacosamid-Studien (SP-667 und SP-755) liegen keine statistischen Signifikanzen vor

Direkte Meta-Analyse für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population) – für alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne Lacosamid 600mg/d):

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Lacosamid zu Placebo und einmal gepoolt über alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne 600mg/d) zu Placebo angegeben.

Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Lacosamid vs. Placebo. Im speziellen Fall gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ für Erschöpfung (Fatigue) als Unerwünschtes Ereignis unter der Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 4-39: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

Die Heterogenität ist in allen Fällen niedrig (dosisspezifisch und dosisunabhängig), so dass die Schätzungen des Modells mit festen und zufälligen Effekten für diese Meta-Analysen praktisch austauschbar interpretiert werden können. Die Rate der Patienten mit Erschöpfung

(Fatigue) ist im Modell mit zufälligen Effekten weder für die dosisspezifische Gesamtschätzung noch für die dosisunabhängige Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. Im Modell mit festen Effekten ist der Gesamtschätzer für die 400mg/d Dosierung statistisch signifikant höher gegenüber Placebo.

Die Ergebnisse zur Rate an Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) stellen keinen Schadensbeleg für Lacosamid dar.

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.*

Die Heterogenitäten für die Modelle mit festen Effekten bei Betrachtung der gepoolten Dosierungen von Retigabin bzw. Lacosamid sind für die Modelle des Vergleichs zwischen Retigabin bzw. Lacosamid versus Placebo aus den direkten Meta-Analysen bekannt. I^2 beträgt 72,6% für das Modell Retigabin versus Placebo und 0% für das Modell Lacosamid versus Placebo. Dies bedeutet mäßige Heterogenität für den Vergleich Retigabin versus Placebo und geringe Heterogenität für den Vergleich Lacosamid versus Placebo. Insgesamt ist eine sinnvolle Interpretation dieser beiden zusammenfassenden Meta-Analysen und mithin der indirekten Meta-Analyse gegeben.

Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der gepoolten (dosisunspezifischen) indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosisunspezifischer Betrachtung) wurde mit 0,099 (Standardfehler 0,192) geschätzt. Daraus ergibt sich, dass zur Interpretation das Modell mit zufälligen Effekten vom Modell mit festen Effekten geringfügig abweicht und deshalb als primäre zur Interpretation herangezogen werden sollte. Zur Interpretation des indirekten Vergleichs sollen die Schätzungen (für die Effekte von Retigabin versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo sowie die Schätzungen Retigabin versus Lacosamide jeweils für die dosis-unspezifischen, über die jeweiligen Wirkstoffe gepoolten Dosierungen) aus dem Modell mit zufälligen Effekten herangezogen werden (siehe Methodenbeschreibung).

Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der dosisspezifischen indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosisspezifischer Betrachtung) wurde mit

dem Wert Null geschätzt. Damit ergibt sich, dass alle Punkt- und Intervallschätzer für die dosisspezifische Analyse aus dem Modell mit zufälligen Effekten identisch sind mit denen aus dem Modell mit festen Effekten. Deshalb wird nur das Modell mit festen Effekten angegeben. Dies ist gerechtfertigt, da die Schätzung der Varianzkomponente für den zufälligen Faktor im Modell belegt, dass die Varianz zwischen den Studien hier dosisspezifisch gleich Null ist und deshalb ein Modell mit zufälligen Effekten nicht sinnvoll betrachtet werden kann, da es auch keinen Unterschied zum Modell mit festen Effekten geben kann.

Tabelle 4-122: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit zufälligen Effekten

	Placebo	Lacosamid 200mg/d	Lacosamid 400mg/d	Lacosamid gepoolte Dosierungen
Lacosamid 200mg/d	s. Modell mit festen Effekten			
Lacosamid 400mg/d	s. Modell mit festen Effekten			
Retigabin 600mg/d	s. Modell mit festen Effekten	s. Modell mit festen Effekten	s. Modell mit festen Effekten	
Retigabin 900mg/d	s. Modell mit festen Effekten	s. Modell mit festen Effekten	s. Modell mit festen Effekten	
Retigabin 1200mg/d	s. Modell mit festen Effekten	s. Modell mit festen Effekten	s. Modell mit festen Effekten	
Lacosamid gepoolte Dosierungen	1,89 (0,75 – 4,74)			
Retigabin gepoolte Dosierungen	3,65 (1,59 – 8,42)			1,94 (0,56 – 6,71)

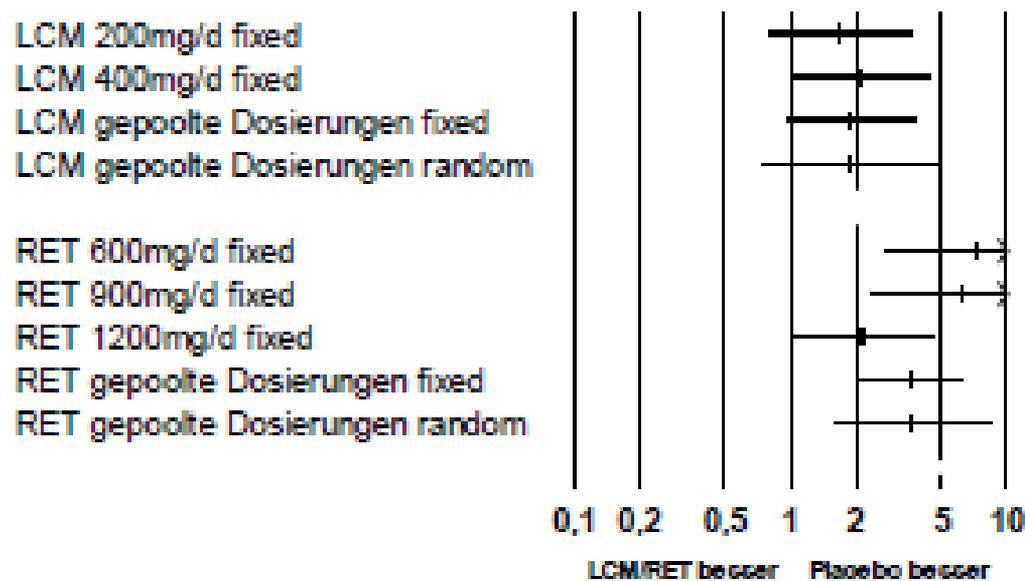
Quelle: eigene Berechnungen

Tabelle 4-123: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten

	Placebo	Lacosamid 200mg/d	Lacosamid 400mg/d	Lacosamid gepoolte Dosierungen
Lacosamid 200mg/d	1,69 (0,79 – 3,64)			
Lacosamid 400mg/d	2,10 (0,999 – 4,41)			
Retigabin 600mg/d	7,19 (2,73 – 18,96)	4,25 (1,24 – 14,62)	3,43 (1,01 – 11,62)	
Retigabin 900mg/d	6,22 (2,34 – 16,56)	3,68 (1,06 – 12,74)	2,97 (0,87 – 10,13)	
Retigabin 1200mg/d	2,17 (1,04 – 4,52)	1,28 (0,44 – 3,70)	1,03 (0,36 – 2,94)	
Lacosamid gepoolte Dosierungen	1,89 (0,96 – 3,75)			
Retigabin gepoolte Dosierungen	3,64 (2,11 – 6,30)			1,92 (0,80 – 4,62)

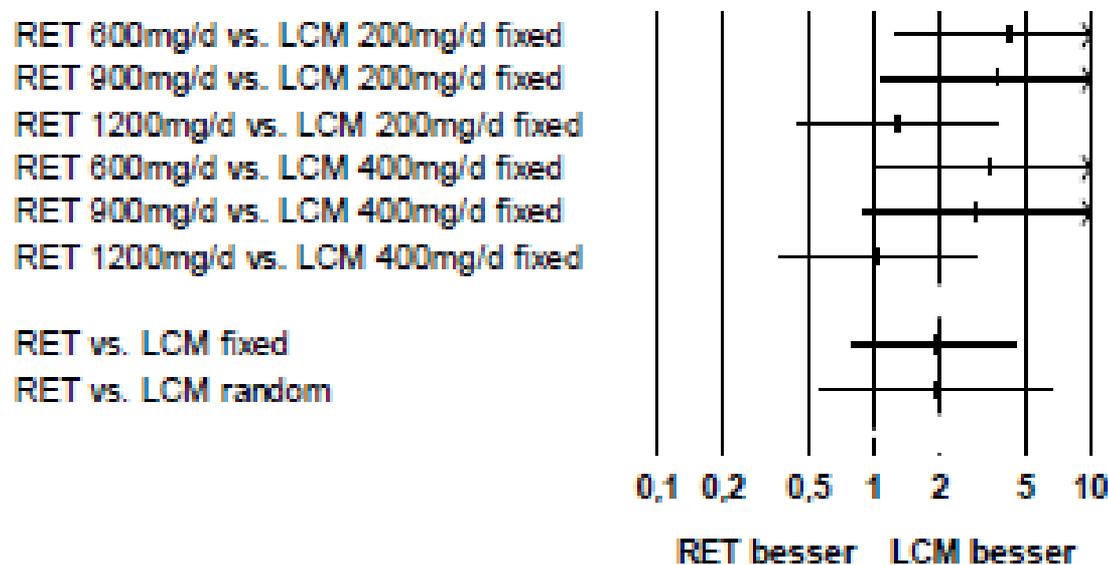
Quelle: eigene Berechnungen

Abbildung 4-40: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Abbildung 4-41: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid) für „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Die Konsistenzprüfung zwischen den direkten Effektschätzern aus den Modellen des indirekten Vergleichs erfolgte durch Vergleich mit den dazugehörigen Effektschätzern der direkten meta-analytischen Vergleiche. Da kein Effektschätzer des indirekten Vergleichs außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls des jeweiligen Effektschätzers des direkten Vergleichs lag, kann von ausreichender Konsistenz ausgegangen werden.

Prinzipiell ist dabei zu beachten, dass wegen der unterschiedlichen Schätzverfahren die Punkt- und Intervallschätzer für die direkten Vergleiche Retigabin versus Placebo und Lacosamid versus Placebo zwischen den direkten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) und den direkten Vergleichen der indirekten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) nicht exakt übereinstimmen müssen.

Die prinzipiellen Unterschiede zwischen diesen Modellen und der darin eingesetzten Schätzverfahren sind auch der Grund, weshalb diese Schätzwerte für die jeweiligen direkten Meta-Analysen (Vergleiche Retigabin versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo) innerhalb der indirekten Meta-Analysen nochmals angegeben werden. Damit ist es - ebenfalls im Sinne einer Konsistenzprüfung - möglich, diesbezügliche Abweichungen der vergleichbaren Schätzungen beurteilen zu können.

Für den Endpunkt „Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue)“ ergibt sich aus den in der Größenordnung maximal in der ersten Nachkommastelle liegenden Abweichungen, dass diese irrelevant für die Interpretation sind und dass der wegen der *dosisspezifischen indirekten Meta-Analyse mit zufälligen Effekten* notwendig gewordene Modellübergang hier zu keinen Problemen der Konsistenz geführt hat.

4.3.2.1.3.1.14 Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) (Safety Population) – RCT mit der Vergleichsmedikation Lacosamid

Es muss angemerkt werden, dass für diesen Endpunkt die Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Lacosamid) nur für zwei der in die Bewertung einbezogenen drei Studien vollständig vorliegen. Denn in der verfügbaren Quelle für die Studie SP-755 (Halász et al. 2009) sind nur solche Unerwünschten Ereignisse aufgeführt, die $\geq 15\%$ der jeweiligen Lacosamid-Behandlungsarme aufgetreten sind. Da die Raten zum vorliegenden Endpunkt (Somnolence) nicht in diesem Maße aufgetreten sind und entsprechend nicht in der Publikation der jeweiligen Studie beziffert sind, kann bestenfalls abgeschätzt werden, dass die Raten $< 5\%$ pro Behandlungsarm betragen.

Nichtsdestotrotz werden die vorhandenen Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lacosamid) für diesen Endpunkt auf hier in Form einer Meta-Analyse und eines indirekten Vergleichs dargestellt, da hier anders als beim Endpunkt Koordinationsstörungen (Ataxie) (vollständige Daten nur für eine Studie) zumindest die Daten zweier Studien Eingang in die Analyse finden.

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 0.

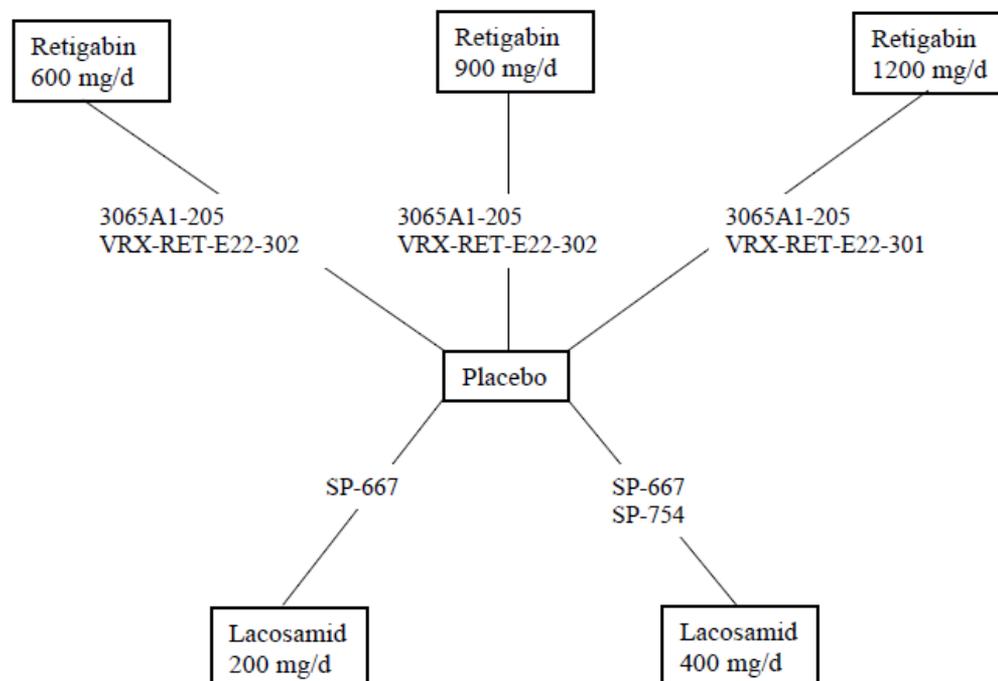
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-124: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	RET	RET	RET	LCM	LCM	Placebo
		600mg/d	900mg/d	1200mg/d	200mg/d	400mg/d	
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302	•					•
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-302	•					•
2	3065A1-205 VRX-RET-E22-301		•				•
1	SP-667				•		•
2	SP-667 SP-754					•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-42: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“



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

Tabelle 4-125: Operationalisierung von „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population)

Studie	Operationalisierung
3065A1-205	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Müdigkeit (Somnolence) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-301	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Müdigkeit (Somnolence) berichtet wurde.
VRX-RET-E22-302	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Müdigkeit (Somnolence) berichtet wurde.
SP-667	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Müdigkeit (Somnolence) berichtet wurde. Exakte Anzahl nur dann vorhanden, wenn dieses Unerwünschte Ereignis in mind. einem Behandlungsarm bei $\geq 10\%$ der Patienten aufgetreten ist.
SP-754	Anzahl der Patienten der Safety Population, für die als Unerwünschtes Ereignis Müdigkeit (Somnolence) berichtet wurde. Exakte Anzahl nur dann vorhanden, wenn dieses Unerwünschte Ereignis in mind. einem Lacosamid-Behandlungsarm bei $\geq 10\%$ der Patienten aufgetreten ist.

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 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population) 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
3065A1-205	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VRX-RET-E22-302	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-667	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-754	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SP-755	niedrig	ja	ja	nein	ja	hoch

Für die Phase 3-Studie SP-755 liegt hohes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vor, da die exakten Angaben zu den jeweiligen Raten des vorliegenden Endpunkts nicht berichtet werden, da die Schwelle des zur Publikation ausschlaggebenden %-Werts in keinem der Behandlungsarme erreicht wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ aus RCT der Vergleichstherapie Lacosamid (Safety Population)

Studie	Zahl der Patienten in der Analyse				Anzahl Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) N (%) [sofern nicht anders angegeben]				Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)		
	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600 mg/d	PCB	LCM 200 mg/d	LCM 400 mg/d	LCM 600mg/d	LCM 200 mg/d vs. PCB	LCM 400 mg/d vs. PCB	LCM 600mg/d vs. PCB
SP-667	97	107	108	106	6 (6)	8 (7)	13 (12)	10 (9)	1,23 (0,41-3,67)	2,08 (0,76-5,69)	1,58 (0,55-4,52)
SP-754	104	-	204	97	7 (7)	-	21 (10)	6 (6)	-	1,59 (0,65-3,87)	0,91 (0,30-2,64)

Abkürzung: NA = nicht auswertbar

Zusammenfassende Beschreibung „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population):

- Eine sinnvolle Interpretation für diesen Endpunkt ist nur für die beiden Studien SP-667 und SP-754 möglich, da die Angaben für Studie SP-755 unvollständig sind.
- Für die Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) ist kein dosisabhängiger Trend zu erkennen. Die Häufigkeiten erreichen maximal 12% bzw. 10% unter 400mg/d (bei korrespondierenden Placeboraten von 6% bzw. 7%). Es besteht jedoch für keinen der beobachteten Unterschiede statistische Signifikanz.
- In der Studie SP-755 lag die Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) in allen Behandlungsarmen jeweils unter 5%.
- Es muss beachtet werden, dass die Dosierung 600mg/d nicht zugelassen ist. Diese Dosierung wird daher in der weiteren Darstellung nicht berücksichtigt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population) aus RCT für indirekte Vergleiche [Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)]

Studie	Retigabin 600mg/d vs. PCB	Retigabin 900mg/d vs. PCB	Retigabin 1200mg/d vs. PCB
3065A1-205	3,07 (1,16-8,16)	4,00 (1,53-10,47)	4,39 (1,71-11,28)
VRX-RET-E22-301	-	-	2,12 (1,24-3,63)
VRX-RET-E22-302	1,50 (0,79-2,85)	3,21 (1,78-5,79)	-
	Lacosamid 200mg/d vs. PCB		Lacosamid 400mg/d vs. PCB
SP-667	1,23 (0,41-3,67)		2,08 (0,76-5,69)
SP-754	-		1,59 (0,65-3,87)
SP-755	NA		NA

Abkürzung: NA = nicht auswertbar

Zusammenfassung:

Aufgrund der oben genannten Gründe des Fehlens der exakten Angaben für eine der in die Bewertung einbezogenen Lacosamid-Studien (SP-755) ist eine Bewertung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nur unter Berücksichtigung der beiden anderen Studien möglich.

Die vorliegenden Daten lassen für Retigabin auf ein dosisabhängiges Ansteigen der Raten im Vergleich zu Placebo schließen. Für Lacosamid ist ein solcher Trend ebenfalls zu erkennen.

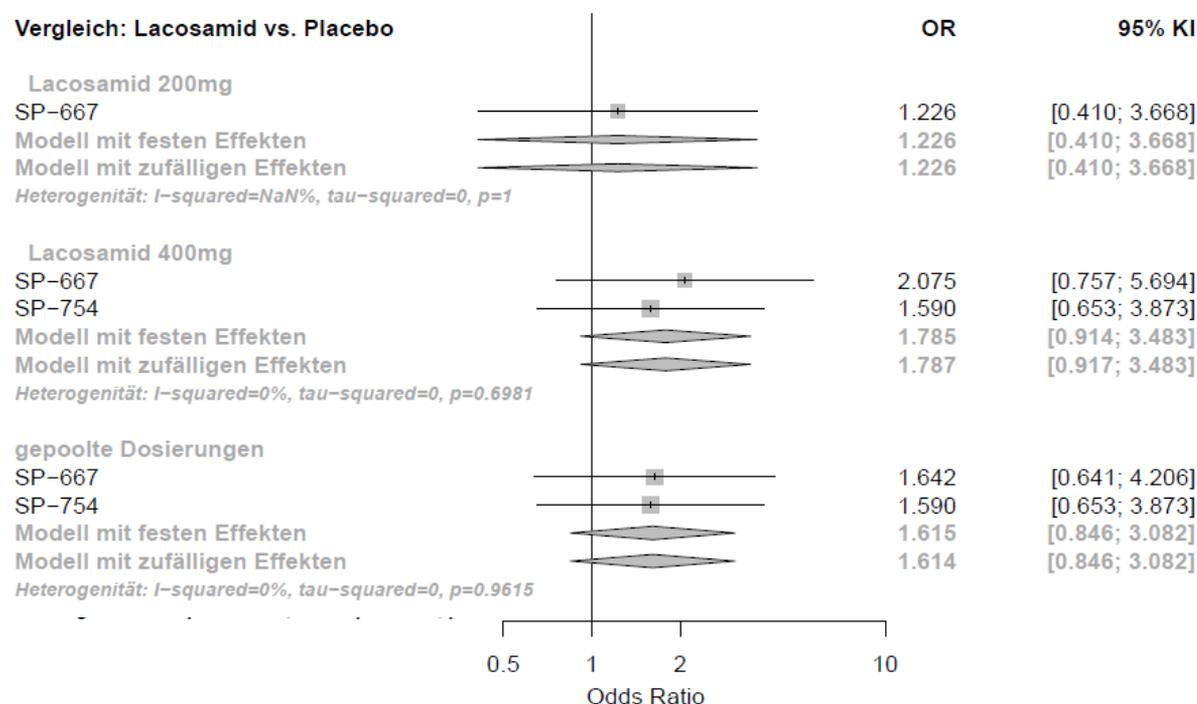
Die beobachteten Unterschiede unter Retigabin sind mit einer Ausnahme (Studie VRX-RET-E22-301: 600mg/d) alle statistisch signifikant. Für die beiden Lacosamid-Studien (SP-667 und SP-754) liegen keine statistischen Signifikanzen vor

Direkte Meta-Analyse für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population) – für alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne Lacosamid 600mg/d):

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Metaanalyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben wird. Resultierende Effektschätzungen (Odds Ratios einschließlich deren 95% Konfidenzintervalle) aus diesen beiden Modellen werden dabei jeweils einmal dosisspezifisch unter Berücksichtigung des Faktors „Studie“ im Vergleich Lacosamid zu Placebo und einmal gepoolt über alle zugelassenen Lacosamid-Dosierungen (d.h. ohne 600mg/d) zu Placebo angegeben.

Die Odds Ratios beschreiben den Vergleich Lacosamid vs. Placebo. Im speziellen Fall gilt daher, je größer das Odds Ratio ist, desto größer ist das „Risiko“ für Müdigkeit (Fatigue) als Unerwünschtes Ereignis unter der Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo.

Abbildung 4-43: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population) für die Vergleichstherapie (Lacosamid) im Vergleich zu Placebo



Abkürzungen: OR = Odds Ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall, NaN = nicht durchführbar

Die Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) ist sowohl für die dosis-spezifischen Gesamtschätzer als auch für die dosis-unabhängigen Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. Die Heterogenität ist für die hohe Dosierung und für die dosis-unabhängige Gesamtschätzung niedrig, so dass die Schätzungen des Modells mit festen und zufälligen Effekten für diese Meta-Analysen praktisch austauschbar interpretiert werden können.

Es ist ein von der Lacosamid-Dosis abhängiger Trend zu steigenden relativen Raten gegenüber Placebo zu konstatieren.

Die Ergebnisse zur Rate an Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) sind nicht als Beleg für einen Schaden für Lacosamid zu interpretieren.

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.*

Die Heterogenitäten für die Modelle mit festen Effekten bei Betrachtung der gepoolten Dosierungen von Retigabin bzw. Lacosamid sind für die Modelle des Vergleichs zwischen Retigabin bzw. Lacosamid versus Placebo aus den direkten Meta-Analysen bekannt. I^2 beträgt jeweils 0% für das Modell Retigabin versus Placebo sowie für das Modell Lacosamid versus Placebo. Dies bedeutet geringe Heterogenität für beide Vergleiche, womit eine sinnvolle Interpretation dieser beiden zusammenfassenden Meta-Analysen und mithin der indirekten Meta-Analyse gegeben ist.

Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der gepoolten (dosisun-spezifischen) indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosisun-spezifischer Betrachtung) wurde mit 0,0 geschätzt (Standardfehler damit nicht schätzbar). Zur Interpretation des indirekten Vergleichs können also die Schätzungen (für die Effekte von Retigabine versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo sowie die Schätzungen Retigabine versus Lacosamide jeweils für die dosis-un-spezifischen und über die jeweiligen Wirkstoffe gepoolten Dosierungen) aus dem Modell mit festen Effekten herangezogen werden (da sich die Schätzungen ohnehin nicht unterscheiden, siehe Methodenbeschreibung).

Die Varianzkomponente des zufälligen Effektes im Modell der dosisspezifischen indirekten Meta-Analyse (Varianz zwischen den Studien bei dosisspezifischer Betrachtung) wurde mit dem Wert Null geschätzt. Damit ergibt sich, dass alle Punkt- und Intervallschätzer für die dosisspezifische Analyse aus dem Modell mit zufälligen Effekten identisch sind mit denen aus dem Modell mit festen Effekten. Deshalb wird nur das Modell mit festen Effekten angegeben. Dies ist gerechtfertigt, da die Schätzung der Varianzkomponente für den zufälligen Faktor im Modell belegt, dass die Varianz zwischen den Studien hier dosisspezifisch gleich Null ist und deshalb ein Modell mit zufälligen Effekten nicht sinnvoll betrachtet werden kann, da es auch keinen Unterschied zum Modell mit festen Effekten geben kann.

Tabelle 4-129: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall – Modell mit festen Effekten

	Placebo	Lacosamid 200mg/d	Lacosamid 400mg/d	Lacosamid gepoolte Dosierungen
Lacosamid 200mg/d	1,11 (0,42 – 2,92)			
Lacosamid 400mg/d	1,79 (0,92 – 3,51)			
Retigabin 600mg/d	1,70 (1,05 – 2,75)	1,53 (0,52 – 4,48)	0,95 (0,42 – 2,17)	
Retigabin 900mg/d	3,06 (1,95 – 4,79)	2,75 (0,95 – 7,96)	1,71 (0,76 – 3,83)	
Retigabin 1200mg/d	2,55 (1,67 – 3,91)	2,30 (0,80 – 6,58)	1,43 (0,64 – 3,15)	
Lacosamid gepoolte Dosierungen	1,61 (0,85 – 3,08)			
Retigabin gepoolte Dosierungen	2,43 (1,72 – 3,44)			1,51 (0,72 – 3,14)

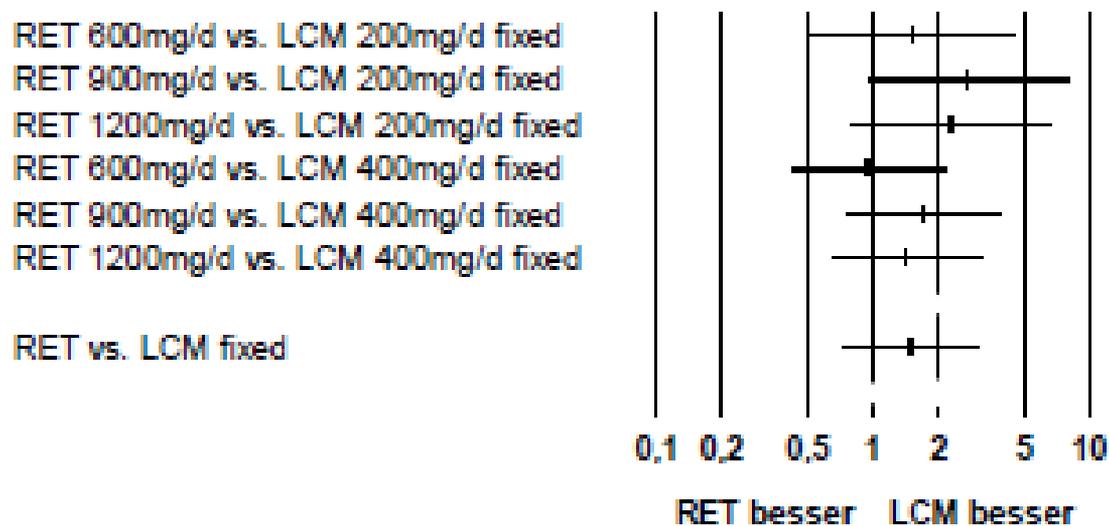
Quelle: eigene Berechnungen

Abbildung 4-44: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (direkte Vergleiche jeweils gegenüber Placebo) für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Abbildung 4-45: Grafische Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Retigabin vs. Lacosamid) für „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ (Safety Population); Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall



Bezeichnungen: RET = Retigabin; LCM = Lacosamid; fixed = feste Effekte; random = zufällige Effekte

Die Konsistenzprüfung zwischen den direkten Effektschätzern aus den Modellen des indirekten Vergleichs erfolgte durch Vergleich mit den dazugehörigen Effektschätzern der

direkten meta-analytischen Vergleiche. Da kein Effektschätzer des indirekten Vergleichs außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls des jeweiligen Effektschätzers des direkten Vergleichs lag, kann von ausreichender Konsistenz ausgegangen werden.

Prinzipiell ist dabei zu beachten, dass wegen der unterschiedlichen Schätzverfahren die Punkt- und Intervallschätzer für die direkten Vergleiche Retigabin versus Placebo und Lacosamid versus Placebo zwischen den direkten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) und den direkten Vergleichen der indirekten Meta-Analysen (Modelle mit zufälligen oder festen Effekten) nicht exakt übereinstimmen müssen.

Die prinzipiellen Unterschiede zwischen diesen Modellen und der darin eingesetzten Schätzverfahren sind auch der Grund, weshalb diese Schätzwerte für die jeweiligen direkten Meta-Analysen (Vergleiche Retigabin versus Placebo bzw. Lacosamid versus Placebo) innerhalb der indirekten Meta-Analysen nochmals angegeben werden. Damit ist es - ebenfalls im Sinne einer Konsistenzprüfung – möglich, diesbezügliche Abweichungen der vergleichbaren Schätzungen beurteilen zu können.

Für den Endpunkt „Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence)“ ergibt sich aus den in der Größenordnung maximal in der ersten Nachkommastelle liegenden Abweichungen, dass diese irrelevant für die Interpretation sind und dass der wegen der dosisspezifischen indirekten Meta-Analyse mit zufälligen Effekten notwendig gewordene Modellübergang hier zu keinen Problemen der Konsistenz geführt hat.

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 4.3.1.3.2.

Subgruppenanalysen bezüglich Merkmalen wie z.B. Chronologie der Studien, Patientenkollektiv, Studiendesign, Behandlungsdauer oder besonders interessierender Patientenuntergruppen erschienen auf Grund fehlender Unterscheidungsmerkmale und fehlender medizinischer Notwendigkeit als nicht sinnvoll.

Zusätzlich ist anzumerken, dass uns zu den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nur die zitierten Vollpublikationen vorlagen, so dass Subgruppenanalysen über publizierte Ergebnisse hinaus auch nicht möglich waren (in den Publikationen wurden keine berichtet).

4.3.2.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten klinischen 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 4.3.1.3 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.

Nutzen (abgeleitet aus der Betrachtung der Einzelstudien):

Der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Retigabin ist in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt und wird daher nicht noch einmal aufgeführt.

Es muss beachtet werden, dass für Lacosamid die Dosierung 600mg/d nicht zugelassen ist.

Insgesamt wurde bei Betrachtung der Einzelstudien der Nachweis eines Nutzens von Lacosamid in der Zusatztherapie von schwer zu behandelnden Patienten mit langjährigen Epilepsien erbracht, dies gilt zumindest für die Dosierung 400mg/d und die nicht zugelassene Dosierung 600mg/d:

Die „Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (ko-primärer Endpunkt aller drei Studien) in der ITT-Population nimmt mit steigender Dosis zu und erreicht unter 400mg/d und unter 600mg/d maximal 41%.

Die „Rate vollständig anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (sekundärer Endpunkt der Studien) betrug für die ITT-Population maximal 5,2% unter 600mg/d, 2,0% bzw. 1,9% unter 400mg/d und 3,1% unter 200 mg/d.

Die Häufigkeit der „Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse“ nimmt grundsätzlich dosisabhängig zu und erreicht maximal 19% unter 400mg/d und maximal 30% unter 600mg/d (bei korrespondierenden Placeboraten von jeweils 5%).

Die Häufigkeit der „Studienabbrüche aus jedwedem Grund“ nimmt grundsätzlich dosisabhängig zu und erreicht maximal 26% unter 400mg/d und maximal 42% unter 600mg/d (bei einer korrespondierenden Placeborate von 11% bzw. von 13%).

Für den Endpunkt „Koordinationsstörungen (Ataxie)“ ist aufgrund des Fehlens der exakten Angaben für zwei der Lacosamid-Studien (SP-754 und SP-755) eine umfassende Bewertung der Ergebnisse nicht möglich. Die vorliegenden Daten lassen jedoch auf ein dosisabhängiges Ansteigen der Raten für diesen Endpunkt unter Lacosamid im Vergleich zu Placebo schließen.

Die Häufigkeit der Patienten mit „Übelkeit (Nausea)“ nimmt grundsätzlich dosisabhängig zu und erreicht maximal 18% und 17% unter 600mg/d (bei einer korrespondierenden Placeborate von 9% bzw. 5%).

Die Häufigkeit der Patienten mit „Schwindel (Dizziness)“ nimmt grundsätzlich dosisabhängig zu und erreicht maximal 55% bzw. 51% unter 600mg/d (bei einer korrespondierenden Placeborate von 10% bzw. 11%).

Eine sinnvolle Interpretation für den Endpunkt „Erschöpfung (Fatigue)“ ist nur für zwei der Lacosamid-Studien möglich, da die Angaben für Studie SP-754 hierzu unvollständig sind. Die Häufigkeit der Patienten mit „Erschöpfung (Fatigue)“ nimmt grundsätzlich dosisabhängig zu und erreicht maximal 12% unter 400mg/d und maximal 20% unter 600mg/d (bei einer korrespondierenden Placeborate von 5%).

Eine sinnvolle Interpretation ist für den Endpunkt „Müdigkeit (Somnolence)“ ist nur für zwei der Lacosamid-Studien möglich, da die Angaben für Studie SP-755 hierzu unvollständig sind. Für die Rate der Patienten mit „Müdigkeit (Somnolence)“ ist ein dosisabhängiger Trend zu erkennen. Die Häufigkeiten erreichen maximal 12% bzw. 10% unter 400mg/d (bei korrespondierenden Placeboraten von 6% bzw. 7%).

Nutzen (abgeleitet aus der direkten Meta-Analyse):

Insgesamt stellt der deutliche, statistisch signifikante Effekt von Lacosamid im Vergleich zu Placebo bezüglich der „50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase“ (basierend auf der ITT-Population) im Ergebnis dieser Meta-Analyse einen belastbaren Nutzenbeleg dar.

Der im Ergebnis dieser Meta-Analyse beobachtete Effekt von Lacosamid im Vergleich zu Placebo bezüglich der „Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase“ (basierend auf der ITT-Population) stellt keinen Nutzenbeleg dar.

Die Rate an „Studienabbrüchen wegen Unerwünschter Ereignisse“ ist auf dem hohen Dosis-Niveau von 400 mg/d und in der dosisunabhängigen Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht. Das ist als Schadensbeleg für Lacosamid zu interpretieren.

Die Rate an „Studienabbrüchen aus jedwedem Grund“ ist auf dem hohen Dosis-Niveau von 400 mg/d und in der dosisunabhängigen Gesamtschätzung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht.

Es wurde keine direkte Meta-Analyse für den Endpunkt „Koordinationsstörungen (Ataxie)“ für Lacosamid durchgeführt, da nur eine der drei einbezogenen Studien mit vollständigen Daten zuverlässig bewertet werden kann. Insgesamt sind die vorliegenden Ergebnisse der Studie SP-667 als Hinweis für einen Schaden für Lacosamid zu interpretieren.

Es ist ein von der Lacosamid-Dosis abhängiger Trend zu steigenden relativen Raten an Patienten mit „Übelkeit (Nausea)“ gegenüber Placebo zu konstatieren. Diese Ergebnisse sind als Beleg für einen Schaden für Lacosamid zu interpretieren.

Es ist ein von der Lacosamid-Dosis abhängiger Trend zu steigenden relativen Raten an Patienten mit „Schwindel (Dizziness)“ gegenüber Placebo zu konstatieren. Diese Ergebnisse sind als Beleg für einen Schaden für Lacosamid zu interpretieren.

Es ist ein von der Lacosamid-Dosis abhängiger Trend zu steigenden relativen Raten an Patienten mit „Erschöpfung (Fatigue)“ gegenüber Placebo zu konstatieren. Diese Ergebnisse lassen keine Schlüsse auf einen Schaden für Lacosamid zu.

Es ist ein von der Lacosamid-Dosis abhängiger Trend zu steigenden relativen Raten an Patienten mit „Müdigkeit (Somnolence)“ gegenüber Placebo zu konstatieren. Diese Ergebnisse sind nicht als Beleg für einen Schaden für Lacosamid zu interpretieren.

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*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien 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 4-130: 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>

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 4-131: 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 4-132: 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

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien 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 4.3.1.3.2.

Es wurden keine nicht randomisierten 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 4-133: 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, 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.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

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 folgende Zusammenfassung bezieht sich nur auf die Ergebnisse des indirekten Vergleiches (es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, es kamen keine Surrogatendpunkte zur Analyse und es gingen keine nicht randomisierten Studien in die Bewertung ein).

Indirekte Vergleiche wurden für die folgenden Endpunkte durchgeführt: „50%-Responder-Rate“ und „Rate anfallsfreier Patienten“ (jeweils in der Erhaltungsphase) sowie „Studienabbruchraten wegen Unerwünschter Ereignisse / aus jedwedem Grund“ und das jeweilige Auftreten von vier spezifischen Nebenwirkungen (Übelkeit, Schwindel, Erschöpfung, Müdigkeit). Aufgrund fehlender Daten in 2 der 3 Lacosamid-Studien war ein indirekter Vergleich zu der Häufigkeit der fünften spezifischen Nebenwirkung („Koordinationsstörungen/Ataxie“) nicht durchführbar.

50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit zufälligen Effekten 1,21 (0,72 – 2,04).

Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit zufälligen Effekten 0,83 (0,16 – 4,16).

Studienabbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 0,97 (0,52 – 1,82) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

Studienabbruchrate aus jedwedem Grund (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 1,30 (0,82 – 2,07) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie):

Für diesen Endpunkt wurde aufgrund unvollständiger Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea) (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 0,65 (0,30 – 1,41) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness) (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 1,03 (0,58 – 1,83) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit zufälligen Effekten 1,94 (0,56 – 6,71).

Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 1,51 (0,72 – 3,14) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

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.

Studienqualität:

Die vorliegenden Studien sind randomisierte doppelblinde Studien von hoher Qualität. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jeweils gering. Das studienbezogene Verzerrungspotenzial konnte für alle Studien als niedrig eingeschätzt werden.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant (keine Surrogatparameter). Die herangezogenen Endpunkte in der gewählten Operationalisierung weisen ebenfalls nur geringes Verzerrungspotenzial auf. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist damit als hoch einzuschätzen.

Evidenzstufe:

Die dem indirekten Vergleich zugrundeliegenden jeweils drei Studien (3065A1-205, VRX-RET-E22-301, VRX-RET-E22-302; SP-667, SP-754, SP-755) stellen als doppelblinde randomisierte Studien die Evidenzstufe 1b dar.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Retigabin) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid (oder einem anderen Antiepileptikum) vor.

Deshalb wurde für die Bewertung des Zusatznutzens eine indirekte Meta-Analyse durchgeführt. Der gemeinsame Komparator ist jeweils Placebo. Eine indirekte Meta-Analyse besitzt im Allgemeinen einen niedrigeren Evidenzgrad als eine Meta-Analyse direkter Vergleichsstudien beider Therapien (letzte Evidenzgrad 1a). Gegenwärtig besteht keine Übereinkunft über die Einstufung des Evidenzgrades einer indirekten Meta-Analyse von Studien des Evidenzgrades 1b.

Als Mittel der Konsistenzprüfung wurden jedoch Vergleiche angestellt zwischen einerseits den gepoolten Effektschätzern für jeden Endpunkt aus den direkten Meta-Analysen separat für jede Therapie gegen Placebo und andererseits den analogen Effektschätzern der indirekten Meta-Analysen. Da sich daraus keine relevanten Abweichungen ergaben, ist nicht von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches auszugehen.

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.

Die folgende Zusammenfassung zeigt die Ergebnisse der Modelle mit zufälligen Effekten zum Nutzen aus der direkten Meta-Analyse für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleich.

50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,53 (1,62 – 3,95), bei Lacosamid gegenüber Placebo beträgt es 2,06 (1,54 - 2,76).

50%-Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,81 (2,10 – 3,78), für Lacosamid gegenüber Placebo liegen diese Daten in den Vollpublikationen nicht vor.

Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,42 (1,06 – 5,53), bei Lacosamid gegenüber Placebo beträgt es 2,03 (0,66 – 6,24).

Damit konnte für Retigabin in der direkten Meta-Analyse versus Placebo ein Beleg für einen Nutzen gefunden werden, da anders als für Lacosamid hinsichtlich der „Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase“ eine signifikant überlegene Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Dieser Endpunkt bildet aus klinischer Sicht das entscheidende Therapieziel ab.

Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,43 (0,88 – 6,74), für Lacosamid gegenüber Placebo liegen diese Daten in den Vollpublikationen nicht vor.

Clinical Global Impression (CGI) Improvement Score:

Die Effect Size, Hedges' g, (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt -0,18 (-0,37;-0,002; bedeutet Verbesserung), d.h. es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Retigabin vor. Für Lacosamid gegenüber Placebo liegen diese Daten für CGI in den Vollpublikationen nicht vor.

Patient Global Impression (PGI) Score:

Die Effect Size, Hedges' g, (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt -0,24 (-0,52;0,04; bedeutet Verbesserung). Für Lacosamid gegenüber Placebo liegen diese Daten für PGI in den Vollpublikationen nicht vor.

Lebensqualität (QOLIE-31-P):

Aus methodischen Gründen wurde zur Lebensqualität keine direkte Meta-Analyse gerechnet. Für Lacosamid liegen keine vollständigen Daten zur Lebensqualität in den Vollpublikationen vor.

Studienabbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,98 (2,06 – 4,32), bei Lacosamid gegenüber Placebo beträgt es 3,00 (1,81 – 4,98).

Studienabbruchrate aus jedwedem Grund:

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,32 (1,73 – 3,11), bei Lacosamid gegenüber Placebo beträgt es 1,80 (1,26 – 2,57).

Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 3,00 (1,34 - 6,69). Für Lacosamid wurde für diesen Endpunkt aufgrund unvollständiger Daten keine direkte Meta-Analyse durchgeführt.

Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 1,53 (0,90 - 2,60), bei Lacosamid gegenüber Placebo beträgt es 2,34 (1,11 – 4,93).

Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 4,10 (2,77 - 6,06), bei Lacosamid gegenüber Placebo beträgt es 3,82 (2,31 – 6,33).

Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 3,67 (1,22 - 11,06), bei Lacosamid gegenüber Placebo beträgt es 1,87 (0,94 – 3,71).

Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber Placebo beträgt 2,40 (1,69 - 3,42), bei Lacosamid gegenüber Placebo beträgt es 1,61 (0,85 – 3,08).

Zusatznutzen basierend auf dem indirekten Vergleich:

Die folgende Zusammenfassung bezieht sich nur auf die Ergebnisse des indirekten Vergleiches.

Indirekte Vergleiche wurden für die folgenden Endpunkte durchgeführt: „50%-Responder-Rate“ und „Rate anfallsfreier Patienten“ (jeweils in der Erhaltungsphase) sowie „Studienabbruchraten wegen Unerwünschter Ereignisse / aus jedwedem Grund“ und das jeweilige Auftreten von vier spezifischen Nebenwirkungen (Übelkeit, Schwindel, Erschöpfung, Müdigkeit).

50%-Responder-Rate in der Erhaltungsphase (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit zufälligen Effekten 1,21 (0,72 – 2,04).

Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit zufälligen Effekten 0,83 (0,16 – 4,16).

Studienabbruchrate wegen Unerwünschter Ereignisse (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 0,97 (0,52 – 1,82) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

Studienabbruchrate aus jedwedem Grund (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 1,30 (0,82 – 2,07) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen (Ataxie):

Für diesen Endpunkt wurde aufgrund unvollständiger Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Rate der Patienten mit Übelkeit (Nausea) (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 0,65 (0,30 – 1,41) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

Rate der Patienten mit Schwindel (Dizziness) (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 1,03 (0,58 – 1,83) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

Rate der Patienten mit Erschöpfung (Fatigue) (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit zufälligen Effekten 1,94 (0,56 – 6,71).

Rate der Patienten mit Müdigkeit (Somnolence) (dosisunabhängig):

Das Odds Ratio (95% Konfidenzintervall) für die gepoolten Dosierungen von Retigabin gegenüber den gepoolten Dosierungen von Lacosamid beträgt für das Modell mit festen Effekten 1,51 (0,72 – 3,14) (entspricht dem Ergebnis des Modells mit zufälligen Effekten).

Aus dem indirekten Vergleich, d.h. der Bewertung des Zusatznutzens, ergibt sich für keinen untersuchten patientenrelevanten Endpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen Retigabin und Lacosamid.

Allerdings konnte für Retigabin in der direkten Meta-Analyse versus Placebo ein Beleg auf einen Nutzen gefunden werden, da anders als für Lacosamid hinsichtlich der „Anfallsfreiheit in der Erhaltungsphase“ eine signifikant überlegene Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Dieser Endpunkt bildet aus klinischer Sicht das entscheidende Therapieziel ab.

Die Nachweiskraft dieser Evidenz gewichtend kann dies als Anhaltspunkt gewertet werden, dass sich die beiden Arzneimittel in Bezug auf das wichtige Therapieziel der Anfallsfreiheit bei Patienten mit Epilepsie zugunsten von Retigabin unterscheiden. Die gegenwärtige Datenlage - insbesondere beruhend auf einem indirekten Vergleich – gestattet jedoch noch keinen Beleg dieses Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen derzeit noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Kategorie 4).

Die diesem bisher nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf direkten Meta-Analysen patientenrelevanter Endpunkte aus Einzel-Studien des höchsten Evidenzgrades mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht.

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 4-134: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit fokaler Epilepsie, die refraktär sind.	nicht quantifizierbarer 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 Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung.

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.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Retigabin) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid (oder einem anderen Antiepileptikum) vor. Diese waren zum Zeitpunkt des Designs der Zulassungsstudien von Retigabin und Lacosamid (zwischen 2002 und 2004) weder von den Zulassungsbehörden gefordert noch möglich, da Lacosamid erst nach Durchführung der Retigabin-Phase-III-Studien zugelassen wurde.

Daher wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt. Die zugrunde gelegten Studien sind dafür geeignet, da sie beinahe identisch im Design waren und zu ähnlicher Zeit durchgeführt wurden (Begründung siehe Beschreibung der Einzelstudien in 4.3.1.2 und 0)

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.

Derartige Untersuchungen wurden nicht 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.

Alle Endpunkte sind als patientenrelevant anzusehen.

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

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 verwendet.

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.

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 4-135: Übersicht aller berücksichtigten Studien

	Studienbezeichnung	Datenquelle	Identifizier in Clinicaltrials.gov
Retigabin			
Phase IIB-Studie	3065A1-205	(¹ Porter et al. 2007)/ Studienberichte (siehe Anhänge in Modul 5)	-
Phase-III-Studie	VRX-RET-E22-301	(² French et al. 2011)/ Studienberichte (siehe Anhänge in Modul 5)	NCT00232596
Phase-III-Studie	VRX-RET-E22-302	(³ Brodie et al. 2010)/ Studienberichte (siehe Anhänge in Modul 5)	NCT00235755
Lacosamid			
Phase IIB-Studie	SP-667	(⁴ Ben-Menachem et al. 2007)	-
Phase-III-Studie	SP-754	(⁵ Chung et al. 2010)	NCT00136019
Phase-III-Studie	SP-755	(⁶ Halász et al. 2009)	NCT00220415

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).

Referenzliste

1. Porter, R. J., Partiot, A., Sachdeo, R., Nohria, V., Alves, W. M. 2007, "Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures", *Neurology*, vol. 68, no. 15, pp. 1197-1204.
2. French, J. A., Abou-Khalil, B. W., Leroy, R. F., Yacubian, E. M. T., Shin, P., Hall, S., Mansbach, H., Nohria, V. 2011, "Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy", *Neurology (prepublished online 30.03.2011)*, vol. 76 Issue 18, pp. 1555-1563.
3. Brodie, M. J., Lerche, H., Gil-Nagel, A., Elger, C., Hall, S., Shin, P., Nohria, V., Mansbach, H. 2010, "Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy", *Neurology*, vol. 75, no. 20, pp. 1817-1824.
4. Ben-Menachem, E., Biton, V., Jatuzis, D., bou-Khalil, B., Doty, P., Rudd, G. D. 2007, "Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures", *Epilepsia*, vol. 48, no. 7, pp. 1308-1317.
5. Chung, S., Sperling, M. R., Biton, V., Krauss, G., Hebert, D., Rudd, G. D., Doty, P. 2010, "Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial", *Epilepsia*, vol. 51, pp. 958-967.
6. Halász, P., Kälviäinen, R., Mazurkiewicz Beldziska, M., Rosenow, F., Doty, P., Hebert, D., Sullivan, T. 2009, "Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial", *Epilepsia*, vol. 50, pp. 443-453.
7. European Medicines Agency 22-6-2010, "Guideline on clinical investigation of medical products in the treatment of epileptic disorders"
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf
8. David W Chadwick, A. G. M. 2005, "Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy (Review)", *Cochrane Library 2009*.
9. Glanville, J. M., Lefebvre, C., Camosso-Stefinovic J. 2006, "How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on.", *Journal of the Medical Library Association*, vol. 94, no. 2, pp. 130-136.
10. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB 2006, "Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in

- MEDLINE and EMBASE.", *Journal of the Medical Library Association*, vol. 94, no. 4, pp. 451-455.
11. Birbeck, G. L., Hays, R. D., Cui, X., Vickrey, B. G. 2002, "Seizure reduction and quality of life improvements in people with epilepsy", *Epilepsia*, vol. 43, no. 5, pp. 535-538.
 12. Leidy, N. K., Elixhauser, A., Vickrey, B., Means, E., Willian, M. K. 1999, "Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy", *Neurology*, vol. 53, no. 1, pp. 162-166.
 13. Guy, W. 1976, "Clinical Global Impressions," in *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised, 1976*, National Institute of Mental Health, Rockville, Maryland.
 14. Collegium Internationale Psychiatria Sclorum 2005, "Internationale Skalen für Psychiatrie," pp. 34-41.
 15. Devinsky, O., Vickrey, B. G., Cramer, J., Perrine, K., Hermann, B., Meador, K., Hays, R. D. 1995, "Development of the quality of life in epilepsy inventory", *Epilepsia*, vol. 36, no. 11, pp. 1089-1104.
 16. Cramer, J. A., Perrine, K., Devinsky, O., Meador, K. 1996, "A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10", *Epilepsia*, vol. 37, no. 6, pp. 577-582.
 17. Cramer, J. A., Perrine, K., Devinsky, O., Bryant-Comstock, L., Meador, K., Hermann, B. 1998, "Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory", *Epilepsia*, vol. 39, no. 1, pp. 81-88.
 18. Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., Altman, D. G. 2003, "Measuring inconsistency in meta-analyses", *Bmj*, vol. 327, no. 7414, pp. 557-560.
 19. European Medicines Agency 2011, *CHMP assessment report Trobalt*.
 20. Martyn-St.James, M., Worthy, G., McCool, R., Glanville, J., & Duffy, S. 2011, *Systemic Review: Retigabine for Adjunctive Therapy in Partial Epilepsy*, York health Economics Consortium.
 21. Nelder J.A., Wedderburn R.W.M. 1972, "Generalized linear models", *Journal of the royal statistical society*, vol. 135 Part 3.
 22. Schall R. 1991, "Estimation in generalized linear models with random effects", *Biometrika*, vol. 78, no. 4, pp. 719-727.
 23. Valeant Pharmaceuticals North America 2009, "Clinicaltrials: Retigabine Efficacy and Safety Trial for Partial Onset Refractory Seizures in Epilepsy (RESTORE2)" <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00235755?term=NCT00235755&rank=1> (eingesehen am 26-10-2011)

24. Valeant Pharmaceuticals North America 2010, "ICTRP: Retigabine Efficacy and Safety Trial for Partial Onset Refractory Seizures in Epilepsy RESTORE2"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00235755> (eingesehen am 26-10-2011)
25. Valeant Pharmaceuticals North America 2011, "Clinicaltrials: Retigabine (Adjunctive Therapy) Efficacy and Safety Study for Partial Onset Refractory Seizures in Epilepsy (RESTORE1)"
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00232596?term=NCT00232596&rank=1> (eingesehen am 26-10-2011)
26. Valeant Pharmaceuticals North America 2010, "ICTRP: Retigabine Efficacy and Safety Trial for Partial Onset Refractory Seizures in Epilepsy RESTORE1"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00232596> (eingesehen am 26-10-2011)
27. Valeant Pharmaceuticals, N. A. 2009, *Clinical study report 3065A1-205*, Valeant Pharmaceuticals North America, Aliso Viejo, CA.
28. Valeant Pharmaceuticals, N. A. 2009, *Clinical Study Report. Retigabine. VRX-RET-E22-301*, Valeant Pharmaceuticals North America, Aliso Viejo, CA.
29. Valeant Pharmaceuticals, N. A. 2009, *Clinical Study Report. Retigabine. VRX-RET-E22-302*, Valeant Pharmaceuticals North America, Aliso Viejo, CA.
30. Gazzola, D. M., Balcer, L. J., French, J. A. 2007, "Seizure-free outcome in randomized add-on trials of the new antiepileptic drugs", *Epilepsia*, vol. 48, no. 7, pp. 1303-1307.
31. UCB Pharma 2010, "SPM 927 (400mg/Day and 600mg/Day) as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization"
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00136019?term=NCT00136019&rank=1> (eingesehen am 25-10-2011)
32. UCB Pharma 2010, "A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Investigate the Efficacy and Safety of SPM 927 (400mg/Day and 600mg/Day) as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00136019> (eingesehen am 25-10-2011)
33. UCB Pharma 2008, "Clinical Study Results: A multi center, double blind, randomized, placebo-cotrolled, parallel-group trial to investigate the efficacy and safety of SPM 927 (400 and 600mg/day) as adjunctive therapy in subjects with partial seizures with or without secondary generalization"
http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_8278_0.pdf (eingesehen am 26-10-2011)

34. UCB Pharma 2010, "A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Investigate the Efficacy and Safety of SPM 927 (200mg/Day and 400mg/Day) as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization"
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00220415?term=NCT00220415&rank=1> (eingesehen am 25-10-2011)
35. UCB Pharma 2010, "A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Investigate the Efficacy and Safety of SPM 927 (200mg/Day and 400mg/Day) as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00220415> (eingesehen am 25-10-2011)
36. UCB Pharma 2008, "A multi center, double blind, randomized, placebo-cotrolled, parallel-group trial to investigate the efficacy and safety of SPM 927 (400 and 600mg/day) as adjunctive therapy in subjects with partial seizures with or without secondary generalization"
http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_8279_0.pdf (eingesehen am 26-10-2011)
37. GlaxoSmithKline 2011, "Open-label Extension Study of the Phase 3 VRX-RET-E22-301 Double-Blind Trial"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310375> (eingesehen am 31-10-2011)
38. GlaxoSmithKline 2011, "Open-Label Extension Study of the Phase 3 VRX-RET-E22-302 Double-Blind Trial"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310388> (eingesehen am 31-10-2011)
39. GlaxoSmithKline 2011, "Study of Retigabine Immediate Release as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults With Partial-Onset Seizures (IR)"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227902> (eingesehen am 31-10-2011)
40. GlaxoSmithKline 2011, "Long-Term Safety Study of Retigabine Immediate Release (IR) as Adjunctive Therapy in the Treatment of Adults With Partial-Onset Seizures (POS)."
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336621> (eingesehen am 31-10-2011)
41. GlaxoSmithKline 2011, "Long-Term Safety Study of Retigabine Immediate Release (IR) as Adjunctive Therapy in the Treatment of Adults With Partial-Onset Seizures (POS). IR"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01336621> (eingesehen am 31-10-2011)
42. GlaxoSmithKline 2011, "Study of Retigabine Immediate Release as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults With Partial-Onset Seizures IR"

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01227902> (eingesehen am 31-10-2011)

43. UCB Pharma 2011, "Trial to Assess Lacosamide as the First add-on Anti-epileptic Drug Treatment in Patients With Partial-onset Seizures (VERSA)"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00955357> (eingesehen am 26-10-2011)
44. UCB Pharma 2011, "Trial to Assess Optimized Dosage of Lacosamide as add-on Therapy in Patients With Partial Onset Seizure (SELF)"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235403> (eingesehen am 26-10-2011)
45. The Cleveland Clinic 2011, "Randomized Controlled Trial to Assess Effects of Lacosamide on Sleep and Wake in Adults With Focal Epilepsy"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190098> (eingesehen am 2-11-2011)
46. Northeast Regional Epilepsy Group 2011, "Cognitive and Behavioral Effects of Lacosamide"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175954> (eingesehen am 2-11-2011)
47. Le Bonheur Children's Medical Center 2011, "The Safety of Intravenous Lacosamide"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832884> (eingesehen am 2-11-2011)
48. UCB 2011, "Safety and Tolerability of Intravenous SPM 927 as Replacement for Oral SPM 927 in Subjects With Partial Seizures"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151879> (eingesehen am 2-11-2011)
49. UCB 2011, "Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Seizure Frequency Associated With Lacosamide for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Epilepsy"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118962> (eingesehen am 2-11-2011)
50. UCB 2011, "Open-Label Study to Assess Lacosamide Safety as Add-on Therapy for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Epilepsy"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118949> (eingesehen am 2-11-2011)
51. UCB 2011, "Study Comparing Efficacy and Safety of Lacosamide to Carbamazepine-CR; Initial Monotherapy in Epilepsy Subjects Aged 16 Years and Older"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01243177> (eingesehen am 2-11-2011)
52. UCB Pharma 2011, "A Multicenter, Open-Label Study To Investigate The Safety And Pharmacokinetics Of Lacosamide In Children With Partial Seizures"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938431> (eingesehen am 2-11-2011)
53. UCB Pharma 2011, "Determine Safety and Efficacy of Long-term Oral Lacosamide in Patients With Partial Seizures"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00522275> (eingesehen am 26-10-2011)
54. UCB Pharma 2011, "Safety of Intravenous Lacosamide Dose Followed by Twice Daily Oral Lacosamide in Subjects With Partial-onset Seizures"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655551> (eingesehen am 2-11-2011)

55. UCB Pharma 2011, "Study to Assess the Long-term Safety of Oral Lacosamide in Subjects With Partial-onset Seizures"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655486> (eingesehen am 2-11-2011)
56. UCB Pharma 2011, "Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide Monotherapy for Partial-onset Seizures (ALEX-MT)"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00520741> (eingesehen am 2-11-2011)
57. UCB Pharma 2011, "Trial to Assess Long-term Lacosamide (LCM) Monotherapy Use and Safety of LCM Monotherapy and Adjunctive Therapy for Partial-onset Seizures"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530855> (eingesehen am 2-11-2011)
58. University of Chicago 2010, "Safety of Conversion to Lacosamide Monotherapy for Partial-Onset Seizures Patients"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058954> (eingesehen am 26-10-2011)
59. Brigham and Women's Hospital 2011, "Add on Lacosamide Versus High Dose Monotherapy"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345058> (eingesehen am 26-10-2011)
60. UCB Pharma 2011, "To Determine Tolerability and Efficacy of Long-term Oral Lacosamide in Patients With Partial Seizures"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00552305> (eingesehen am 26-10-2011)
61. UCB Pharma 2011, "Assess Safety and Efficacy of Lacosamide in Patients With Partial Seizures"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515619> (eingesehen am 2-11-2011)
62. UCB Pharma 2011, "An Open-Label Extension Study to Determine, Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Oral Lacosamide"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938912> (eingesehen am 2-11-2011)
63. UCB Pharma 2011, "Hormonal and Lipid Levels in Male Subjects After a Switch From Carbamazepine to Lacosamide"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375374> (eingesehen am 2-11-2011)
64. UCB Pharma 2011, "A Trial to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous SPM 927"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800215> (eingesehen am 2-11-2011)
65. UCB Pharma 2011, "A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Investigate the Efficacy and Safety of SPM 927 (200mg/Day and 400mg/Day) as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization"
<http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00220415> (eingesehen am 2-11-2011)
66. UCB Pharma 2008, "A multicenter, open-label trial to investigate the safety and tolerability of intravenous SPM 927 as replacement for oral SPM 927 in subjects with partial seizures with or without secondary generalization"

http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_8276_0.pdf
(eingesehen am 26-10-2011)

67. UCB Pharma 2008, "A multicenter, double-blind, double-dummy, randomized trial to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous SPM 927 as replacement for oral SPM 927 in subjects with partial seizures with or without secondary generalization"
http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_8589_0.pdf
(eingesehen am 26-10-2011)
68. UCB Pharma 2011, "A Historical-controlled, Multicenter, Double-blind, Randomized Trial to Assess the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide 400mg/Day Monotherapy in Subjects With Partial-onset Seizures"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00520741> (eingesehen am 26-10-2011)
69. Northeast Regional Epilepsy Group 2011, "Phase IV Study of Cognitive and Behavioral Effects of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Patients With Partial Epilepsy"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01175954> (eingesehen am 26-10-2011)
70. The Cleveland Clinic 2011, "Searching for "Sleep Friendly" Therapies for a Sleepy Population: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial to Assess the Effects of Lacosamide on Sleep and Wake in Adults With Focal Epilepsy"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01190098> (eingesehen am 26-10-2011)
71. UCB Pharma 2011, "Controlled Release Carbamazepine (400 to 1200 mg/Day), Used as Monotherapy in Subjects (=16 Years) Newly or Recently Diagnosed With Epilepsy and Experiencing Partial-onset or General Tonic-clonic Seizures."
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01243177> (eingesehen am 26-10-2011)
72. Le Bonheur Children's Medical Center 2010, "IV Lacosamide: The Safety of Intravenous Lacosamide"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00832884> (eingesehen am 26-10-2011)
73. Torrent Pharmaceuticals Ltd 2011, "A Multicenter, Open-Label, Non-Comparative Clinical Trial to Evaluate Safety and Tolerability of Lacosamide Injection in Patients with Partial Onset Seizures"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001888> (eingesehen am 2-11-2011)
74. Brigham and Women's Hospital 2011, "Open Label Trial of Add on Lacosamide Versus High Dose Monotherapy in Patients With a Seizure Disorder"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01345058> (eingesehen am 26-10-2011)

75. UCB Pharma 2011, "Multicenter, Open-label, Single-arm Study to Evaluate Hormone and Lipid Levels in Male Subjects With Partial-onset Seizures After a Switch of Treatment From Carbamazepine as Adjunctive Treatment to Levetiracetam to Lacosamide as Adjunctive Treatment to Levetiracetam"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01375374> (eingesehen am 26-10-2011)
76. UCB Pharma 2011, "An International Open-label Extension Trial to Determine Safety and Efficacy of Long-term Oral Lacosamide (SPM 927) in Patients With Partial Seizures"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00515619> (eingesehen am 26-10-2011)
77. UCB Pharma 2011, "A Multicenter, Open-label Extension Study to Assess the Long-term Safety and Tolerability of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial-onset Seizures"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00655486> (eingesehen am 26-10-2011)
78. UCB Pharma 2011, "An Open-Label Pilot Study to Assess the Safety of Oral Lacosamide as Adjunctive Therapy for Uncontrolled Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01118949> (eingesehen am 26-10-2011)
79. UCB Pharma 2011, "An Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Seizure Frequency Associated With Long-Term Oral Lacosamide for Uncontrolled Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01118962> (eingesehen am 26-10-2011)
80. UCB Pharma 2011, "A Multicenter, Open-Label Study To Investigate The Safety, Tolerability, And Pharmacokinetics Of Lacosamide (LCM) Oral Solution (Syrup) As Adjunctive Therapy In Children With Partial-Onset Seizures"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00938431> (eingesehen am 26-10-2011)
81. UCB Pharma 2011, "An Open-Label Extension Study To Determine Safety, Tolerability And Efficacy Of Long-Term Oral Lacosamide (LCM) As Adjunctive Therapy In Children With Partial-Onset Seizures"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00938912> (eingesehen am 26-10-2011)
82. UCB Pharma 2011, "A Multicenter, Open-label Extension Trial to Assess the Long-term Use of Lacosamide Monotherapy and Safety of Lacosamide Monotherapy and Adjunctive Therapy in Subjects With Partial-onset Seizures"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00530855> (eingesehen am 26-10-2011)

83. UCB Pharma 2011, "A Phase IIIb, Multicenter, Open-label Trial to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intravenous Loading Dose of Lacosamide Followed by Oral Lacosamide Maintenance as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial-onset Seizures"
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00655551> (eingesehen am 26-10-2011)
84. Jain, R. 2011, "A Multicenter, Randomized Open-Label, Comparative, Prospective Clinical Trial to Investigate Efficacy and Safety of Lacosamide versus Levetiracetam as an Adjunctive Treatment in Patients With Refractory Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization."
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000668>
(eingesehen am 26-10-2011)
85. Zulassungsunterlagen 2011, *Summary of Clinical Efficacy CTD Module 2-7-3*, Valeant Pharmaceuticals.

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.

Für den indirekten Vergleich wurde eine Literaturrecherche für Retigabin und Lacosamid durchgeführt. Diese Recherchen beziehen sich auf Abschnitt 4.3.2.1.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Retigabin) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid (oder einem anderen Antiepileptikum) vor. Diese waren zum Zeitpunkt des Designs der Zulassungsstudien von Retigabin und Lacosamid (zwischen 2002 und 2004) weder von den Zulassungsbehörden gefordert noch möglich, da Lacosamid erst nach Durchführung der Retigabin-Phase-III-Studien zugelassen wurde.

Daher wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt. Die zugrunde gelegten Studien sind dafür geeignet, da sie beinahe identisch im Design waren und zu ähnlicher Zeit durchgeführt wurden (Begründung siehe Beschreibung der Einzelstudien in 4.3.1.2 und 0)

Die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien erfolgte mit Hilfe von validierten Filtern, die in der Fachliteratur veröffentlicht wurden. Für Medline ist dies eine Recherchestrategie, die von (⁹Glanville et al. 2006) beschrieben wurde. Die Suchschritte, dargestellt in Fig.2 dieser Publikation (CRD/Cochrane Highly Sensitive Search Strategy, 2005 Revision), wurden in die entsprechenden Kommandos des Hostes DIMDI übertragen. In der Datenbank Embase kam eine Strategie zum Einsatz, die von (¹⁰Wong SS et al. 2006) veröffentlicht wurde. Diese Strategie ist in Tab.1 der Publikation dargestellt (Strategies minimizing difference between sensitivity and selectivity). Die Kommandos wurden wiederum in die Kommandosprache von DIMDI übertragen.

Recherchestrategie Retigabin

Datenbankname NHS Economic Evaluation Database
 Suchoberfläche DIMDI am 01.10.2011 mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 5.10.2011
 Zeitsegment kein Zeitfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	NHSEED	11163
2	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	0

Datenbankname INAHTA
 Suchoberfläche DIMDI am 01.10.2011 mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 5.10.2011
 Zeitsegment kein Zeitfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
3	INAHTA	10071
4	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	1
5	CT D EPILEPSY/DT	13
6	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	30
7	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB	77
8	5 OR 6 OR 7	91
9	4 AND 8	1
10	check duplicates: unique in s=9	1

Datenbankname Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
 Suchoberfläche DIMDI am 01.10.2011 mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 5.10.2011

Zeitsegment ab 1993

#	Suchbegriffe	Ergebnis
11	CDSR93	6823
12	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	0
13	CT D EPILEPSY/DT	39
14	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	105
15	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB	120
16	13 OR 14 OR 15	165
17	12 AND 16	0

Datenbankname Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR)
Suchoberfläche DIMDI am 01.10.2011 mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 5.10.2011
Zeitsegment ab 1994

#	Suchbegriffe	Ergebnis
18	CDAR94	15251
19	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	1
20	CT D EPILEPSY/DT	36
21	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	134
22	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB	142
23	20 OR 21 OR 22	220
24	19 AND 23	1

25	check duplicates: unique in s=24;state=update	1
----	---	---

Datenbankname Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)
Suchoberfläche DIMDI am 01.10.2011 mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 5.10.2011
Zeitsegment ab 1993

#	Suchbegriffe	Ergebnis
26	CCTR93	651035
27	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	28
28	CT D EPILEPSY/DT	1140
29	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	8864
30	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB	3486
31	28 OR 29 OR 30	10989
32	27 AND 31	26
33	check duplicates: unique in s=32;state=update	26

Datenbankname MEDLINE
Suchoberfläche DIMDI am 01.10.2011 mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 5.10.2011
Zeitsegment ab 1983

#	Suchbegriffe	Ergebnis
34	ME83	14728373
35	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	186
36	CT D EPILEPSY/DT	19883

37	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	71002
38	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB	80867
39	DT=CLINICAL TRIAL#	588134
40	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB OR PLACEBO#/TI OR PLACEBO#/AB OR TRIAL/TI	630210
41	CT D CLINICAL TRIAL# OR CT D CLINICAL TRIAL# AS TOPIC	203970
42	36 OR 37 OR 38	128338
43	39 OR 40 OR 41	1059352
44	35 AND 42 AND 43	25
45	check duplicates: unique in s=44;state=update	19

Datenbankname EMBASE
Suchoberfläche DIMDI am 01.10.2011 mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 5.10.2011
Zeitsegment ab 1983

#	Suchbegriffe	Ergebnis
46	EM83	16939705
47	RETIGABIN? OR EZOGABIN? OR TROBALT OR POTIGA	412
48	CT=RETIGABIN? OR CT=EZOGABIN?	392
49	CT D EPILEPSY/DT	32450
50	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	191876
51	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB	97003

52	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	585950
53	PLACEBO#/TI OR PLACEBO#/AB OR PLACEBO#/CT	225052
54	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	101614
55	47 OR 48	412
56	49 OR 50 OR 51	247429
57	52 OR 53 OR 54	730373
58	55 AND 56 AND 57	54
59	check duplicates: unique in s=58;state=update	41

Insgesamt wurden somit 88 Publikationen für Retigabin identifiziert.

Recherchestrategie Lacosamid

Datenbankname NHS Economic Evaluation Database
 Suchoberfläche DIMDI am 01.10.2011 mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 5.10.2011
 Zeitsegment kein Zeitfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	NHSEED	11163
2	LACOSAMID? OR HARKOSERID? OR SPM-927 OR VIMPAT OR ERLOSAMID? OR OR SPM927 OR SPM 927	1
3	EPILEP? OR ANTIEPILEP? OR ANTICONVULS?	67
4	2 AND 2	1
5	check duplicates: unique in s=4	1

Datenbankname INAHTA
 Suchoberfläche DIMDI am 01.10.2011 mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 5.10.2011
 Zeitsegment kein Zeitfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	INAHTA	10071
7	LACOSAMID? OR HARKOSERID? OR SPM-927 OR VIMPAT OR ERLOSAMID? OR SPM927 OR SPM 927	0

Datenbankname Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
 Suchoberfläche DIMDI am 01.10.2011 mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 5.10.2011
 Zeitsegment ab 1993

#	Suchbegriffe	Ergebnis
8	CDSR93	6823
9	LACOSAMID? OR HARKOSERID? OR SPM-927 OR VIMPAT OR ERLOSAMID? OR SPM927 OR SPM 927	2

10	EPILEP? OR ANTIEPILEP? OR ANTICONVULS?	136
11	9 AND 10	2
12	check duplicates: unique in s=11;state=update	2

Datenbankname Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR)
Suchoberfläche DIMDI am 01.10.2011 mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 5.10.2011
Zeitsegment ab 1994

#	Suchbegriffe	Ergebnis
13	CDAR94	15251
14	LACOSAMID? OR HARKOSERID? OR SPM-927 OR VIMPAT OR ERLOSAMID? OR SPM927 OR SPM 927	1
15	EPILEP? OR ANTIEPILEP? OR ANTICONVULS?	175
16	14 AND 15	1
17	check duplicates: unique in s=16;state=update	1

Datenbankname Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)
Suchoberfläche DIMDI am 01.10.2011 mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 5.10.2011
Zeitsegment ab 1993

#	Suchbegriffe	Ergebnis
18	CCTR93	651035
19	LACOSAMID? OR HARKOSERID? OR SPM-927 OR VIMPAT OR ERLOSAMID? OR SPM927 OR SPM 927	35
20	CT D EPILEPSY/DT	1140
21	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	8864
22	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB	3486
23	20 OR 21 OR 22	10989

24	19 AND 23	20
25	check duplicates: unique in s=24;state=update	20

Datenbankname MEDLINE
Suchoberfläche DIMDI am 01.10.2011 mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 5.10.2011
Zeitsegment ab 1983

#	Suchbegriffe	Ergebnis
26	ME83	14728373
27	LACOSAMID? OR HARKOSERID? OR SPM-927 OR VIMPAT OR ERLOSAMID? OR SPM927 OR SPM 927	178
28	CT D EPILEPSY/DT	19883
29	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	71002
30	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/A	80867
31	DT=CLINICAL TRIAL#	588134
32	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB OR PLACEBO#/TI OR PLACEBO OR TRIAL/TI	630210
33	CT D CLINICAL TRIAL? OR CT D CLINICAL TRIAL# AS TOPIC	210836
34	28 OR 29 OR 30	128338
35	31 OR 32 OR 33	1065385
36	27 AND 34 AND 35	48
37	check duplicates: unique in s=36;state=update	42

Datenbankname EMBASE
Suchoberfläche DIMDI am 01.10.2011 mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 5.10.2011
Zeitsegment ab 1983

#	Suchbegriffe	Ergebnis
38	EM83	16939705
39	LACOSAMID? OR HARKOSERID? OR SPM-927 OR VIMPAT OR ERLOSAMID? OR SPM927 OR SPM 927	467
40	CT=LACOSAMID? OR CT=HARKOSERID? OR CT=ERLOSAMID?	441
41	CT D EPILEPSY/DT	32450
42	CT D ANTICONVULSANT? OR CT D ANTIEPILEP?	191876
43	EPILEP?/TI OR EPILEP?/AB OR ANTICONVULSAN?/TI OR ANTICONVULSAN?/AB OR ANTIEPILEP?/TI OR ANTIEPILEP?/AB	97003
44	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	585950
45	PLACEBO#/TI OR PLACEBO#/AB OR PLACEBO#/CT	225052
46	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	101614
47	39 OR 40	467
48	41 OR 42 OR 43	247429
49	44 OR 45 OR 46	730373
50	47 AND 48 AND 49	131
51	check duplicates: unique in s=50;state=update	102

Insgesamt wurden somit 168 Publikationen für Lacosamid identifiziert.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 0 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.

Suchstrategien in Studienregistern für Retigabin

(Suche für Abschnitt 4.3.1.1.2. von Modul 4)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.10.2011
Suchstrategie	(RETIGABINE OR EZOGABINE OR TROBALT OR POTIGA) AND (epilepsy OR seizures) AND ("PHASE II" OR "PHASE III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	6 Treffer

<u>NCT ID</u>	<u>Titel</u>	<u>Status</u>	<u>Andere Studienbezeichnung</u>	<u>URL</u>
NCT00232596	Retigabine Efficacy and Safety Trial for Partial Onset Refractory Seizures in Epilepsy	<u>abgeschlossen</u>	VRX-RET-E22-301	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00232596 (²⁵ Valeant Pharmaceuticals North America 2011).
NCT00235755	Retigabine Efficacy and Safety Trial for Partial Onset Refractory Seizures in Epilepsy.	<u>abgeschlossen</u>	VRX-RET-E22-302	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00235755 (²³ Valeant Pharmaceuticals North America 2009)

NCT00310375	Open-label Extension Study of the Phase 3 VRX-RET-E22-301 Double-Blind Trial	<u>laufend</u>	VRX-RET-E22-303	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310375 (³⁷ GlaxoSmithKline 2011)
NCT00310388	Open-Label Extension Study of the Phase 3 VRX-RET-E22-302 Double-Blind Trial	<u>laufend</u>	VRX-RET-E22-304	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310388 (³⁸ GlaxoSmithKline 2011)
NCT01227902	Study of Retigabine Immediate Release as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults With Partial-Onset Seizures	<u>laufend</u>	113905	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227902 (³⁹ GlaxoSmithKline 2011)
NCT01336621	Long-Term Safety Study of Retigabine Immediate Release (IR) as Adjunctive Therapy in the Treatment of Adults With Partial-Onset Seizures (POS).	<u>laufend</u>	113413	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336621 (⁴⁰ GlaxoSmithKline 2011)

Studienregister	Clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org
Datum der Suche	05.10.2011
Suchstrategie	(RETIGABINE OR EZOGABINE OR TROBALT OR POTIGA) AND (epilepsy OR seizures) AND ("PHASE II" OR "PHASE III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	0 Treffer

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.10.2011

Suchstrategie	(RETIGABINE OR EZOGABINE OR TROBALT OR POTIGA) AND (epilepsy OR seizures) AND ("PHASE II" OR "PHASE III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	2 Treffer

<u>NCT ID</u>	<u>Titel</u>	<u>Status</u>	<u>Andere Studienbezeichnung</u>	<u>URL</u>
NCT01336621	Long-Term Safety Study of Retigabine Immediate Release (IR) as Adjunctive Therapy in the Treatment of Adults With Partial-Onset Seizures (POS).	laufend	113413	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?trialID=NCT01336621 (⁴¹ GlaxoSmithKline 2011)
NCT01227902	Study of Retigabine Immediate Release as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults With Partial-Onset Seizures	laufend	113905	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?trialID=NCT01227902 (⁴² GlaxoSmithKline 2011)

Suchstrategien in Studienregistern für Lacosamid**(Suche für Abschnitt 4.3.2.1. von Modul 4)**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	(lacosamide OR harkoseride OR erlosamide OR vimpat) AND (epilepsy OR seizures) AND ("PHASE II" OR "PHASE III" OR "Phase IV") [PHASE]
Suchstrategie	(lacosamide OR harkoseride OR erlosamide OR vimpat) AND (epilepsy OR seizures) AND ("PHASE II" OR "PHASE III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	24

<u>NCT ID</u>	<u>Titel</u>	<u>Status</u>	<u>Andere Studienbezeichnung</u>	<u>URL</u>
NCT00955357	Trial to Assess Lacosamide as the First add-on Anti-epileptic Drug Treatment in Patients With Partial-onset Seizures	laufend	SP-954	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00955357 (⁴³ UCB Pharma 2011)
NCT01235403	to Assess Optimized Dosage of Lacosamide as add-on Therapy in Patients With Partial Onset Seizure	laufend	SP1007	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235403 (⁴⁴ UCB Pharma 2011)
NCT01190098	Randomized Controlled Trial to Assess Effects of Lacosamide on Sleep and Wake in Adults With Focal Epilepsy	laufend	UCB-SLEEP	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190098 (⁴⁵ The Cleveland Clinic 2011)
NCT01175954	Cognitive and Behavioral Effects of Lacosamide	laufend	NEREG-002	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175954 (⁴⁶ Northeast Regional Epilepsy Group 2011)
NCT00832884	The Safety of Intravenous Lacosamide	laufend	00570-FB	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832884 (⁴⁷ Le Bonheur Children's Medical Center 2011)
NCT00151879	Safety and Tolerability of Intravenous SPM 927 as Replacement for Oral SPM 927 in Subjects With Partial Seizures	laufend	SP757	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151879 (⁴⁸ UCB 2011)

NCT01118962	Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Seizure Frequency Associated With Lacosamide for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Epilepsy	laufend	SP0962	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118962 (⁴⁹ UCB 2011)
NCT01118949	Open-Label Study to Assess Lacosamide Safety as Add-on Therapy for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Epilepsy	laufend	SP0961	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118949 (⁵⁰ UCB 2011)
NCT01243177	Study Comparing Efficacy and Safety of Lacosamide to Carbamazepine-CR; Initial Monotherapy in Epilepsy Subjects Aged 16 Years and Older	laufend	SP0993	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01243177 (⁵¹ UCB 2011)
NCT00938431	A Multicenter, Open-Label Study To Investigate The Safety And Pharmacokinetics Of Lacosamide In Children With Partial Seizures	abgebrochen	SP847	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938431 (⁵² UCB Pharma 2011)
NCT00522275	Determine Safety and Efficacy of Long-term Oral Lacosamide in Patients With Partial Seizures	abgeschlossen	SP756	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00522275 (⁵³ UCB Pharma 2011)
NCT00655551	Safety of Intravenous Lacosamide Dose Followed by Twice Daily Oral Lacosamide in Subjects With Partial-onset Seizures	abgeschlossen	SP925	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655551 (⁵⁴ UCB Pharma 2011)
NCT00655486	Study to Assess the Long-term Safety of Oral Lacosamide in Subjects With Partial-onset Seizures	abgeschlossen	SP926	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655486 (⁵⁵ UCB Pharma 2011)
NCT00520741	Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide Monotherapy for Partial-onset Seizures	laufend	SP902	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00520741 (⁵⁶ UCB Pharma 2011)
NCT00530855	Trial to Assess Long-term Lacosamide (LCM) Monotherapy Use and Safety of LCM Monotherapy and Adjunctive Therapy for Partial-onset Seizures	laufend	SP904	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530855 (⁵⁷ UCB Pharma 2011)
NCT01058954	Safety of Conversion to Lacosamide Monotherapy for Partial-Onset Seizures Patients	laufend	15808B 2007	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058954 (⁵⁸ University of Chicago 2010)

NCT01345058	Add on Lacosamide Versus High Dose Monotherapy	laufend	2010-P-001630	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345058 (⁵⁹ Brigham and Women's Hospital 2011)
NCT00552305	To Determine Tolerability and Efficacy of Long-term Oral Lacosamide in Patients With Partial Seizures	abgeschlossen	SP615	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00552305 (⁶⁰ UCB Pharma 2011)
NCT00515619	Assess Safety and Efficacy of Lacosamide in Patients With Partial Seizures	abgeschlossen	SP774	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515619 (⁶¹ UCB Pharma 2011)
NCT00938912	An Open-Label Extension Study to Determine, Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Oral Lacosamide	abgebrochen	SP848	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938912 (⁶² UCB Pharma 2011)
NCT01375374	Hormonal and Lipid Levels in Male Subjects After a Switch From Carbamazepine to Lacosamide	laufend	SP0978 2010	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375374 (⁶³ UCB Pharma 2011)
NCT00136019	SPM 927 (400mg/Day and 600mg/Day) as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization	abgeschlossen	SP754	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136019 (³¹ UCB Pharma 2010)
NCT00800215	A Trial to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous SPM 927	laufend	SP616	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800215 (⁶⁴ UCB Pharma 2011)
NCT00220415	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Investigate the Efficacy and Safety of SPM 927 (200mg/Day and 400mg/Day) as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization	abgeschlossen	SP755	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00220415 (⁶⁵ UCB Pharma 2011)

Studienregister	Clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org
Datum der Suche	05.10.2011
Suchstrategie	lacosamide OR harkoseride OR SPM-927 OR vimpat
Treffer	4

<u>NCT ID</u>	<u>Titel</u>	<u>Andere Studienbezeichnung</u>	<u>URL der Clinical Study Summary</u>
NCT00151879	A multicenter, open-label trial to investigate the safety and tolerability of intravenous SPM 927 as replacement for oral SPM 927 in subjects with partial seizures with or without secondary generalization	SP757	http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_8276_0.pdf (⁶⁶ UCB Pharma 2008)
NCT00136019	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group trial to investigate the efficacy and safety of SPM 927 (400 and 600mg/day) as adjunctive therapy in subjects with partial seizures with or without secondary generalization	SP-754	http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_8278_0.pdf (³³ UCB Pharma 2008)
NCT00220415	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group trial to investigate the efficacy and safety of SPM 927 (200 and 400mg/day) as adjunctive therapy in subjects with partial seizures with or without secondary generalization	SP-755	http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_8279_0.pdf (³⁶ UCB Pharma 2008)
NCT00800215	A multicenter, double-blind, double-dummy, randomized trial to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous SPM 927 as replacement for oral SPM 927 in subjects with partial seizures with or without secondary generalization	SP-616	http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_8589_0.pdf (⁶⁷ UCB Pharma 2008)

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	Zuletzt am 05.10.2011
Suchstrategie	(Lacosamide OR harkoseride OR erlosamide) [intervention] AND (epilepsy OR seizures) [condition]
Treffer	17

<u>NCT ID</u>	<u>Titel</u>	<u>Status</u>	<u>Andere Studienbezeichnung</u>	<u>URL</u>
NCT00520741	Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide Monotherapy for Partial-onset Seizures	laufend	SP902	http://apps.who.int/trialssearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00520741 (⁶⁸ UCB Pharma 2011)
NCT01175954	Cognitive and Behavioral Effects of Lacosamide	laufend	NEREG-002	http://apps.who.int/trialssearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01175954 (⁶⁹ Northeast Regional Epilepsy Group 2011)
NCT01190098	Randomized Controlled Trial to Assess Effects of Lacosamide on Sleep and Wake in Adults With Focal Epilepsy	laufend	UCB-SLEEP	http://apps.who.int/trialssearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01190098 (⁷⁰ The Cleveland Clinic 2011)
NCT01243177	Study Comparing Efficacy and Safety of Lacosamide to Carbamazepine-CR; Initial Monotherapy in Epilepsy Subjects Aged 16 Years and Older	laufend	2010-019765-28 SP0993	http://apps.who.int/trialssearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01243177 (⁷¹ UCB Pharma 2011)
NCT00832884	The Safety of Intravenous Lacosamide	laufend	00570-FB	http://apps.who.int/trialssearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00832884 (⁷² Le Bonheur Children's Medical Center 2010)
CTRI/2011/07/001888	A Clinical Trial to Evaluate Safety and Tolerability of Lacosamide Injection for the treatment of epilepsy	laufend	CT/LACO/INJ/ 10-02	http://apps.who.int/trialssearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001888 (⁷³ Torrent Pharmaceuticals Ltd

				2011)
NCT01345058	Add on Lacosamide Versus High Dose Monotherapy	laufend	2010-P-001630	http://apps.who.int/trials/earch/Trial.aspx?TrialID=NCT01345058 (⁷⁴ Brigham and Women's Hospital 2011)
NCT01375374	Hormonal and Lipid Levels in Male Subjects After a Switch From Carbamazepine to Lacosamide	laufend	2010-022534-84 SP0978	http://apps.who.int/trials/earch/Trial.aspx?TrialID=NCT01375374 (⁷⁵ UCB Pharma 2011)
NCT00515619	Assess Safety and Efficacy of Lacosamide in Patients With Partial Seizures	abgeschlossen	SP774	http://apps.who.int/trials/earch/Trial.aspx?TrialID=NCT00515619 (⁷⁶ UCB Pharma 2011)
NCT00655486	Study to Assess the Long-term Safety of Oral Lacosamide in Subjects With Partial-onset Seizures	abgeschlossen	SP926	http://apps.who.int/trials/earch/Trial.aspx?TrialID=NCT00655486 (⁷⁷ UCB Pharma 2011)
NCT01118949	Open-Label Study to Assess Lacosamide Safety as Add-on Therapy for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Epilepsy	abgeschlossen	SP0961	http://apps.who.int/trials/earch/Trial.aspx?TrialID=NCT01118949 (⁷⁸ UCB Pharma 2011)
NCT01118962	Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Seizure Frequency Associated With Lacosamide for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Epilepsy	laufend	SP0962	http://apps.who.int/trials/earch/Trial.aspx?TrialID=NCT01118962 (⁷⁹ UCB Pharma 2011)
NCT00938431	A Multicenter, Open-Label Study To Investigate The Safety And Pharmacokinetics Of Lacosamide In Children With Partial Seizures	abgebrochen	SP847	http://apps.who.int/trials/earch/Trial.aspx?TrialID=NCT00938431 (⁸⁰ UCB Pharma 2011)
NCT00938912	An Open-Label Extension Study to Determine, Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Oral Lacosamide	abgebrochen	SP848	http://apps.who.int/trials/earch/Trial.aspx?TrialID=NCT00938912 (⁸¹ UCB Pharma 2011)
NCT00530855	Trial to Assess Long-term Lacosamide (LCM) Monotherapy Use and Safety of LCM Monotherapy and Adjunctive Therapy for Partial-onset Seizures	laufend	SP904	http://apps.who.int/trials/earch/Trial.aspx?TrialID=NCT00530855 (⁸² UCB Pharma 2011)
NCT00655551	Safety of Intravenous Lacosamide Dose Followed by Twice Daily Oral Lacosamide in Subjects With Partial-onset Seizures	abgeschlossen	SP925	http://apps.who.int/trials/earch/Trial.aspx?TrialID=NCT00655551

				(⁸³ UCB Pharma 2011)
CTRI/2009/091/000668	A comparative Clinical trial to study the effect of two drugs, lacosamide & levetiracetam in patients with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures with or without secondary generalization.	abgeschlossen	NIL	http://apps.who.int/trials/earch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000668 (⁸⁴ Jain 2011)

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.

Tabelle 4-136 (Anhang): Übersicht der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien zu Retigabin

Zitat	Ausschlussgrund
Abou-Khalil B; Porter RJ et al. Safety and tolerability of different titration rates of the novel AED retigabine. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 45 Suppl 7; p. 117-8 /2004/	Vergleich verschiedener Titrationsraten (z.T. nicht zugelassen)
Alsaadi T. Neuropsychiatric issues in patients with epilepsy: Focus on depression. <i>Therapy</i> ; VOL: 7 (5); p. 507-515	Review
Alves M, Li Y, Nohria V. Efficacy of retigabine on complex partial seizures in refractory epilepsy patients. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 47 Suppl 4; p. 3 /2006/	Vollständig berichtet in anderem Report
Alves WM, Li Y, Nohria V. Lack of long-term weight gain with retigabine in patients with partial-onset epilepsy. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 47 Suppl 4; p. 168 /2006/	Post-Hoc-Analyse bzgl. Gewichtszunahme
Amann B et al. An exploratory open trial on safety and efficacy of the anticonvulsant retigabine in acute manic patients. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> ; VOL: 26 (5); p. 534-6/200610/	Andere Indikation
Anon. Retigabine in partial seizures: Profile report. <i>Drugs and Therapy Perspectives</i> ; VOL: 22 (12); p. 5-6 /2006/ http://perspectives.adisonline.com/pt/re/dtp/pdfhandler.0004	Review
Anonymous. Retigabine efficacy and safety trial for partial onset refractory seizures in epilepsy (RESTORE1). http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/nct00232596/2008/	Vollständig berichtet in anderem Report (French et al. <i>Neurology</i> 2011)
Arnedo V & Kuzniecky R. Advances in epilepsy. <i>Reviews in Neurological Diseases</i> ; VOL: 4 (4); p. 217-221 /200709/	Review
Arzimanoglou A et al. The evolution of antiepileptic drug development and regulation. <i>Epileptic Disorders</i> ; VOL: 12 (1); p. 3-15 /March 2010/	Review
Barrese V et al. Neuronal potassium channel openers in the management of epilepsy: Role and potential of retigabine. <i>Clinical Pharmacology: Advances and Applications</i> ; VOL: 2 (1); p. 225-236 /2010/	Review
Bee LA & Dickenson AH. Neuropathic pain: Multiple mechanisms at multiple sites. <i>Future Neurology</i> ; VOL: 2 (6); p. 661-671 /200711/	Andere Indikation

Ben Hamouda I & Mrabet A. L'epilepsie a l'aube du 21eme siecle. Epilepsy progress in the dawn of the 21st century. Tunisie Medicale; VOL: 87 (2); p. 105-110 /Fevrier 2009/	Review
Besson M et al. New approaches to the pharmacotherapy of neuropathic pain. Expert Review of Clinical Pharmacology; VOL: 1 (5); p. 683-693 /2008/	Andere Indikation
Beyenburg S et al. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis. Epilepsia; VOL: 51 (1); p. 7-26 /2010/	Review
Bialer M. New antiepileptic drugs that are second generation to existing antiepileptic drugs. Expert opinion on investigational drugs; VOL: 15 (6); p. 637-47/200606/	Review
Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). Epilepsy research; VOL: 51 (1-2); p. 31-71 /200209/	Review
Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V). Epilepsy research; VOL: 43 (1); p. 11-58 /200101/	Review
Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth Eilat conference (EILAT IV). Epilepsy research; VOL: 34 (1); p. 1-41 /199903/	Review
Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). Epilepsy research; VOL: 61 (1-3); p. 1-48 /2004 Sep-Oct	Review
Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). Epilepsy Research; VOL: 73 (1); p. 1-52 /200701/	Review
Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Tenth Eilat Conference (EILAT X). Epilepsy Research; VOL: 92 (2-3); p. 89-124 /December 2010/	Review
Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). Epilepsy Research; VOL: 83 (1); p. 1-43 /January 2009/	Review
Bialer M et al. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Nature Reviews Drug Discovery; VOL: 9 (1); p. 68-82 /January 2010/	Review
Blackburn-Munro G et al. Antiepileptics and the treatment of neuropathic pain: Evidence from animal models. Current Pharmaceutical Design; VOL: 11 (23); p. 2961-2976 /2005/	Andere Indikation
Borlak J et al. N-Glucuronidation of the antiepileptic drug retigabine: results from studies with human volunteers, heterologously expressed human UGTs, human liver, kidney, and liver microsomal membranes of Crigler-Najjar type II. Metabolism: clinical and experimental; VOL: 55 (6); p. 711-21/200606/	Phase I Studie an gesunden Freiwilligen

Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). <i>Epilepsy research</i> ; VOL: 61 (1-3); p. 1-48 /2004 Sep-Oct/	Review
Bowden CL. Anticonvulsants in bipolar disorders: Current research and practice and future directions. <i>Bipolar Disorders</i> ; VOL: 11 (SUPPL. 2); p. 20-33 /2009/	Andere Indikation
Brodie MJ et al. Retigabine 600 or 900 mg/day as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 49 Suppl 7; p. 110 /2008/	Vollständig berichtet in anderem Report (Brodie et al. <i>Neurology</i> 2010)
Brodie MJ & Sills GJ. Combining antiepileptic drugs - Rational polytherapy? <i>Seizure</i> ; VOL: 20 (5); p. 369-375 /June 2011/	Review
Burdette D et al. Seizure free rates in adults with refractory partial seizures taking retigabine [abstract no: 1.235]. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 50 Suppl 11; p. 116 /2009/	Vollständig berichtet in anderen Reports
Centre for Reviews and Dissemination. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> (2011 Issue 3)	Review
Chernin T. Cervical cancer vaccine shows promise. <i>Drug Topics</i> ; VOL: 149 (21) /20051107/	Andere Indikation
Chung SS. Retigabine: Could it be the Next Broad-Spectrum Antiepileptic Drug? <i>Current Drug Therapy</i> ; VOL: 5 (1); p. 10-16 /February 2010/	Andere Indikation (pädiatrische Epilepsien)
Chu-Shore CJ & Thiele EA. New drugs for pediatric epilepsy. <i>Seminars in Pediatric Neurology</i> ; VOL: 17 (4); p. 214-223 /December 2010/	Andere Indikation (pädiatrische Epilepsien)
Cooper EC. Potassium channels: how genetic studies of epileptic syndromes open paths to new therapeutic targets and drugs. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 42 Suppl 5; p. 49-54 /2001/	Präklinischer Review
Cummings JL. Progress in neurotherapeutics and neuropsychopharmacology 2008. <i>Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology</i> ; VOL: 3 (1); p. 1-11 /200803/	Review
Czuczwar P et al. Retigabine: the newer potential antiepileptic drug. <i>Pharmacological reports : PR</i> ; VOL: 62 (2); p. 211-9 /2010 Mar-Apr/	Review
Dalby-Brown W et al. Kv7 channels: Function, pharmacology and channel modulators. <i>Current Topics in Medicinal Chemistry</i> ; VOL: 6 (10); p. 999-1023/200605/	Präklinischer Review
Deeks ED. Retigabine (ezogabine): in partial-onset seizures in adults with epilepsy. <i>CNS drugs</i> ; VOL: 25 (10); p. 887-900 /20111001/	Review
Diener HC et al. Klinische studien in der neurologie in deutschland 2008. <i>Clinical trials in neurology in Germany</i>	Review

2008. Aktuelle Neurologie; VOL: 36 (1); p. 8-18 /2009/	
Drake MJ. Emerging drugs for treatment of overactive bladder and detrusor overactivity. Expert Opinion on Emerging Drugs; VOL: 13 (3); p. 431-446.	Andere Indikation
Fatope MO. Retigabine (ASTA Medica). IDrugs : the investigational drugs journal; VOL: 4 (1); p. 93-8/200101/	Review
Ferron GM et al. Lack of pharmacokinetic interaction between retigabine and phenobarbitone at steady-state in healthy subjects. British journal of clinical pharmacology; VOL: 56 (1); p. 39-45/2003 Jul/	Phase I Studie an gesunden Freiwilligen
Ferron GM et al. Multiple-dose, linear, dose-proportional pharmacokinetics of retigabine in healthy volunteers. Journal of clinical pharmacology; VOL: 42 (2); p. 175-82 /2002 Feb/	Phase I Studie an gesunden Freiwilligen
Ferron GM et al. Lack of pharmacokinetic interaction between retigabine and lamotrigine. Epilepsia; VOL: 41 Suppl Florence; p. 149 /2000/	Phase I Studie an gesunden Freiwilligen
French JA & Mansbach H. 1200 mg/day retigabine as adjunctive therapy in adults with refractory partial-onset seizures. Epilepsia; VOL: 49 Suppl 7; p. 112-3 /2008/	Vollständig berichtet in anderem Report (French et al. Neurology 2011)
Gerlach AC & Krajewski JL. Antiepileptic drug discovery and development: What have we learned and where are we going? Pharmaceuticals; VOL: 3 (9); p. 2884-2899 /2010/	Review
Gil-Nagel A et al. Effects of retigabine on rates of seizure-free days and proportion of seizure-free patients in adults with refractory partial-onset seizures [abstract no: p497]. Epilepsia; VOL: 51 Suppl 4; p. 147 /2010/	Vollständig berichtet in anderem Report (Brodie et al. Neurology 2010)
Gil-Nagel A et al. Seizure-free patients and seizure-free days with retigabine 600-1200 mg/day compared with placebo in adults with drug-resistant epilepsy [abstract no: 1.291]. Proceedings of the 64th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; 2010 December 3-7; San Antonio (TX) [accessed 14 February	Vollständig berichtet in anderen Reports (Brodie et al. Neurology 2010, French et al. Neurology 2011)
Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: Etiology, diagnosis, and treatment. P and T; VOL: 35 (7); p. 392-415 /July 2010/	Review
Guekht AB et al. Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs. Epilepsy and Behavior; VOL: 17 (1); p. 64-69 /January 2010/	Review
Hermann R et al. Effects of age and sex on the disposition of retigabine. Clinical pharmacology and therapeutics; VOL: 73 (1); p. 61-70/200301/	Phase I Studie an gesunden Freiwilligen
Hermann R et al. Pharmacokinetic interaction between retigabine and lamotrigine in healthy subjects. European journal of clinical pharmacology; VOL: 58 (12); p. 795-802 /2003 Apr/	Phase I Studie an gesunden Freiwilligen

Janszky J et al. Epilepsy surgery, antiepileptic drug trials, and the role of evidence. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 51 (6); p. 1004-1009 /2010/	Review
Johannessen Landmark C & Johannessen SI. Pharmacological management of epilepsy: recent advances and future prospects. <i>Drugs</i> ; VOL: 68 (14); p. 1925-39 /2008/	Review
Johnston A & Hamandi K. Cost-effectiveness of pregabalin: A UK perspective. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> ; VOL: 7 (4); p. 327-333 /200708/	Pharmakoökonomische Studie
Kaufman KR. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. <i>Epilepsy and Behavior</i> ; VOL: 21 (1); p. 1-11 /May 2011/	Andere Indikation
Lazzeri M & Porena M. The Challenge of the Overactive Bladder: From Laboratory to New Drugs. <i>EAU-EBU Update Series</i> ; VOL: 5 (6); p. 250-258 /200712/	Andere Indikation
Lerche H et al. Long-term maintenance of efficacy with retigabine 600-1200 mg/day in adult patients with refractory epilepsy: extension study of RESTORE 2 [abstract no: p259]. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 51 Suppl 4; p. 77-8 /2010/	Offene Studie
Lerche H et al. Long-term maintenance of efficacy with retigabine in adult epilepsy patients: extension study of RESTORE 2 [abstract no: 1.238]. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 50 Suppl 11; p. 117 /2009/	Offene Studie
Loewen G et al. Steady-state pharmacokinetics of retigabine as adjunctive therapy in patients with epilepsy [abstract no: T242]. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 50 Suppl 4; p. 113 /2009/	Post-hoc-Analyse zur Pharmakokinetik
Mansbach H & Li Y. Double-blind, placebo-controlled trial of retigabine as adjunctive therapy in partial-onset seizures: gender subset analysis. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 48 Suppl 6; p. 338-9 /2007/	Post-hoc-Analyse zur geschlechtsabhängigen Wirksamkeit
Nasreddine W et al. Emerging drugs for partial onset seizures. <i>Expert opinion on emerging drugs</i> ; VOL: 15 (3); p. 415-31 /201009/	Review
Orhan G et al. Der kaliumkanaloffner retigabin für die add-on-behandlung fokaler epilepsien: Pharmakologische und klinische daten. <i>Psychopharmakotherapie</i> ; VOL: 18 (4); p. 148-155 /July-August 2011	Review
Owen RT. Ezogabine: a novel antiepileptic as adjunctive therapy for partial onset seizures. <i>Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)</i> ; VOL: 46 (11); p. 815-22/201011/	Review
Paul J et al. Establishment of retigabine safety and tolerability: An ascending, multiple dose study in healthy volunteers. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 41 Suppl 7; p. 221 /2000/	Phase I Studie an gesunden Freiwilligen
Peltola J et al. Seizure-freedom with combination therapy in localization-related epilepsy. <i>Seizure</i> ; VOL: 17 (3); p. 276-280 /200804/	Review

Perucca E. Current trends in antiepileptic drug therapy. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 44 (SUPPL. 4); p. 41-47 /20030701/	Review
Plosker GL & Scott LJ. Retigabine: in partial seizures. <i>CNS drugs</i> ; VOL: 20 (7); p. 601-8	Review
Porter RJ et al. Efficacy, safety, and tolerability of retigabine as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures in an open-label study. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 45 Suppl 7; p. 311-2 /2004	Offene Studie
Porter RJ et al. Retigabine. <i>Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics</i> ; VOL: 4 (1); p. 149-54 /200701/	Review
Prunetti P & Perucca E. New and forthcoming anti-epileptic drugs. <i>Current Opinion in Neurology</i> ; VOL: 24 (2); p. 159-164 /April 2011/	Review
Rees G. Industry Update: The latest developments in therapeutic delivery. <i>Therapeutic Delivery</i> ; VOL: 2 (6); p. 695-710 /June 2011/	Review
Rheims S et al. Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 52 (2); p. 219-233 /February 2011/	Review
Rheims S et al. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Reply to Beyenburg et al., 2009. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 51 (5); p. 935-936 /May 2010/	Review
Rogawski MA & Bazil CW. New molecular targets for antiepileptic drugs: alpha ₂ , SV2A, and K _v 7/KCNQ/M potassium channels. <i>Current Neurology and Neuroscience Reports</i> ; VOL: 8 (4); p. 345-352	Präklinischer Review
Rosa AR et al. Is anticonvulsant treatment of mania a class effect? Data from randomized clinical trials. <i>CNS neuroscience & therapeutics</i> ; VOL: 17 (3); p. 167-77 /201106/	Andere Indikation
Schmitz B et al. Assessing the unmet treatment need in partial-onset epilepsy: Looking beyond seizure control. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 51 (11); p. 2231-2240 /November 2010/	Review
Stephen LJ & Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. <i>CNS drugs</i> ; VOL: 25 (2); p. 89-107 /20110201/	Review
Tompson DJ & VanLandingham KE. The effects of retigabine on the pharmacokinetics of concomitantly administered antiepileptic drugs [abstract no: p418]. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 51 Suppl 4; p. 123-4 /2010/	Post-hoc-Analyse zur Pharmakokinetik
Troy S et al. Linear dose-proportional pharmacokinetics of retigabine after single and multiple twice-a-day dosing. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 41 Suppl Florence; p. 149 /2000/	Phase I Studie an gesunden Freiwilligen

Venance SL et al. Challenges in the Design and Conduct of Therapeutic Trials in Channel Disorders. <i>Neurotherapeutics</i> ; VOL: 4 (2); p. 199-204 /200704/	Review
Wickenden AD & McNaughton-Smith G . Kv7 channels as targets for the treatment of pain. <i>Current Pharmaceutical Design</i> ; VOL: 15 (15); p. 1773-1798 /2009/	Präklinischer Review
Yacubian EM et al. Retigabine provides effective adjunctive therapy in adults with refractory epilepsy with partial-onset seizures, irrespective of age, gender and race [abstract no: 042]. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 51 Suppl 4; p. 14 /2010/	Post-hoc-Analyse zur Wirksamkeit abhängig von Alter, Geschlecht und Rasse
National Horizon Scanning Centre. Retigabine for partial onset epilepsy - refractory (Structured Abstract). National Horizon Scanning Centre (NHSC)	Review

Tabelle 4-137 (Anhang): Übersicht der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien zu Lacosamid

Zitat	Ausschlussgrund
Ablin JN & Buskila D. Emerging therapies for fibromyalgia: An update. <i>Expert Opinion on Emerging Drugs</i> ; VOL: 15 (3); p. 521-533/September 2010/	Andere Indikation
Abramowicz M et al. Lacosamide for epilepsy. <i>Medical Letter on Drugs and Therapeutics</i> ; VOL: 51 (1315); p. 50-52 /20090629/	Review
Armer RE et al. Recent disclosures of clinical drug candidates. <i>Drug News and Perspectives</i> ; VOL: 21 (3); p. 183-188 /April 2008/	Review
Arnold S & Kluger G. Neues aus der pharmakotherapie: Lacosamid, eslicarbazepinacetat, rufinamid und stiripentol. <i>Nervenheilkunde</i> ; VOL: 29 (4); p. 191-198 /2010/	Review
Bal R et al. Nonopioid analgesic pipeline: Pharmacology, safety, tolerability, and potential advantages over established agents. <i>Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management</i> ; VOL: 14 (2); p. 75-85 /April 2010/	Andere Indikation
Bauer J et al. Treatment strategies for focal epilepsies. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> ; VOL: 10 (5); p. 743-753 /April 2009/	Review
Bekkelund SI & Alstadhaug KB. Migraine prophylactic drugs something new under the sun?. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> ; VOL: 20 (9); p. 1201-1210/September 2011/	Andere Indikation
Ben Hamouda I & Mrabet A. L'épilepsie à l'aube du 21 ^{ème} siècle. <i>Epilepsy progress in the dawn of the 21st century. Tunisie Medicale</i> ; VOL: 87 (2); p. 105-110 /Fevrier 2009/	Review

Ben-Menachem E. Lacosamide - efficacy and tolerability. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 47 Suppl 3; p. 272 /2006/	Review
Ben-Menachem E. Lacosamide: an investigational drug for adjunctive treatment of partial-onset seizures. <i>Drugs of today</i> (Barcelona, Spain : 1998); VOL: 44 (1); p. 35-40/200801	Review
Ben-Menachem E et al. Efficacy and safety of adjunctive oral lacosamide for the treatment of partial onset seizures in patients with epilepsy. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 46 Suppl 6; p. 57 /2005	Vollständig in anderem Report berichtet (Ben-Menachem et al. <i>Epilepsia</i> 2007)
Besson M et al. New approaches to the pharmacotherapy of neuropathic pain. <i>Expert Review of Clinical Pharmacology</i> ; VOL: 1 (5); p. 683-693 /2008/	Andere Indikation
Beydoun A et al. Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. <i>Expert review of neurotherapeutics</i> ; VOL: 9 (1); p. 33-42 /200901/	Review
Beyenburg S et al. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 51 (1); p. 7-26 /2010/	Review
Bialer M. New antiepileptic drugs that are second generation to existing antiepileptic drugs.. <i>Expert opinion on investigational drugs</i> ; VOL: 15 (6); p. 637-47/200606/	Review
Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). <i>Epilepsy research</i> ; VOL: 51 (1-2); p. 31-71 /200209	Review
Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V). <i>Epilepsy research</i> ; VOL: 43 (1); p. 11-58 /200101/	Review
Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). <i>Epilepsy research</i> ; VOL: 61 (1-3); p. 1-48 /2004 Sep-Oct	Review
Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII) . <i>Epilepsy Research</i> ; VOL: 73 (1); p. 1-52 /200701/	Review
Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Tenth Eilat Conference (EILAT X). <i>Epilepsy Research</i> ; VOL: 92 (2-3); p. 89-124 /December 2010/	Review
Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). <i>Epilepsy Research</i> ; VOL: 83 (1); p. 1-43 /January 2009/	Review
Bialer M & White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> ; VOL: 9 (1); p. 68-82 /January 2010/	Review

Biton V. Lacosamide for the treatment of diabetic neuropathic pain. Expert review of neurotherapeutics; VOL: 8 (11); p. 1649-60 /200811/	Andere Indikation
Biton V et al. Safety and tolerability of intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in subjects with partial-onset seizures. Epilepsia; VOL: 46 Suppl 6; p. 120-1 /2005	Andere Formulierung (i.v.)
Biton V et al. Multicenter, double-blind, double-dummy trial investigating safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous SPM 927 in subjects with partial seizures. Epilepsia; VOL: 47 Suppl 3; p. 12-13 /2006/	Andere Formulierung (i.v.)
Biton V et al. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. Epilepsia; VOL: 49 (3); p. 418-24 /2008 Mar/	Andere Formulierung (i.v.)
Biton V et al. Safety and efficacy of SPM 927 during the initial phase of an extension trial in subjects with partial seizures. Epilepsia; VOL: 44 Suppl 9; p. 259 /2003/	Offene Extensionsstudie
Bolin K et al. Lacosamide as treatment of epileptic seizures-cost utility results for Sweden (Provisional abstract). NHS Economic Evaluation Database (NHSEED). Other economic studies: bibliographic details. Abstract of: Lacosamide as treatment of epileptic seizures-cost utility results for Sweden Acta Neurologica Scandinavica; VOL: 121 (6); p. 406-412 /2010/	Pharmakoökonomische Evaluation
Bonnaud I et al. American Academy of Neurology, Seattle, 25 avril-2 mai 2009. American Academy of Neurology, Seattle, 25 avril-2 mai 2009. Revue Neurologique; VOL: 165 (5); p. 496-510 /May 2009/	Review
Bril V et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. PM and R; VOL: 3 (4); p. 345-352.e21 /April 2011/	Andere Indikation
Brodie MJ & Sills GJ. Combining antiepileptic drugs - Rational polytherapy? Seizure; VOL: 20 (5); p. 369-375 /June 2011/	Review
Cada DJ et al. Lacosamide. Hospital Pharmacy; VOL: 44 (6); p. 497-508 /June 2009/	Review
Calabro RS et al. Sexual and reproductive dysfunction associated with antiepileptic drug use in men with epilepsy. Expert Review of Neurotherapeutics; VOL: 11 (6); p. 887-895 /June 2011/	Review
Carod-Artal FJ. Neuroschistosomiasis. Expert Review of Anti-Infective Therapy; VOL: 8 (11); p. 1307-1318/November 2010/	Andere Indikation
Cawello W et al. No pharmacokinetic interaction between lacosamide and carbamazepine in healthy volunteers.	Phase I-Studie bei gesunden

Journal of clinical pharmacology; VOL: 50 (4); p. 459-71 /2010 Apr/,	Freiwilligen
Centre for Reviews and Dissemination. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (2011 Issue 3); p. DA12010001802 /2010/	Review
Chong DJ & Bazil CW. Update on anticonvulsant drugs. Current Neurology and Neuroscience Reports; VOL: 10 (4); p. 308-318/July 2010/	Review
Chong MS & Hester J. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options.. Drugs; VOL: 67 (4); p. 569-85 /2007/	Andere Indikation
Chung S et al. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. CNS drugs; VOL: 24 (12); p. 1041-54 /20101201/	Gepoolte Analyse
Chung S et al. Efficacy and safety of lacosamide as an adjunctive treatment for partial-onset seizures [abstract no: T231]. Epilepsia; VOL: 50 Suppl 4; p. 110 /2009/	Vollständiger Bericht in anderem Report (Chung et al. Epilepsia 2010)
Chung S et al. Lacosamide: efficacy and safety as oral adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. Epilepsia; VOL: 48 Suppl 7; p. 57 /2007/	Vollständiger Bericht in anderem Report (Chung et al. Epilepsia 2010)
Chung SS. Retigabine: Could it be the Next Broad-Spectrum Antiepileptic Drug?. Current Drug Therapy; VOL: 5 (1); p. 10-16 /February 2010/	Review
Chung SS et al. Lacosamide: efficacy and safety as oral adjunctive treatment for partial-onset seizures. Epilepsia; VOL: 48 Suppl 6; p. 321 /2007/	Vollständiger Bericht in anderem Report (Chung et al. Epilepsia 2010)
Chu-Shore CJ & Thiele EA. New drugs for pediatric epilepsy. Seminars in Pediatric Neurology; VOL: 17 (4); p. 214-223 /December 2010/	Andere Indikation (pädiatrische Epilepsien)
Clark MR. Psychiatric issues in chronic pain. Current Psychiatry Reports; VOL: 11 (3); p. 243-250 /2009/	Andere Indikation
Costa J et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia; VOL: 52 (7); p. 1280-91 /201107/	Review
Cramer JA et al. Adverse effects of antiepileptic drugs: A brief overview of important issues. Expert Review of Neurotherapeutics; VOL: 10 (6); p. 885-891 /June 2010/	Review
Crepin S et al. Malnutrition and epilepsy: A two-way relationship: Clinical Nutrition; VOL: 28 (3); p. 219-225 /June 2009/	Review
Cretin B & Hirsch E. Adjunctive antiepileptic drugs in adult epilepsy: How the first add-on could be the last. Expert	Review

Opinion on Pharmacotherapy; VOL: 11 (7); p. 1053-1067 /May 2010/	
Cross SA & Curran MP. Lacosamide: in partial-onset seizures. Drugs; VOL: 69 (4); p. 449-59 /2009/	Review
Cummins TR; & Rush AM. Voltage-gated sodium channel blockers for the treatment of neuropathic pain. Expert Review of Neurotherapeutics; VOL: 7 (11); p. 1597-1612 /200711/	Andere Indikation
Curia G et al. Lacosamide: a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. CNS drugs; VOL: 23 (7); p. 555-68 /2009	Review
Diener HC et al. Klinische studien in der neurologie in deutschland 2008. Clinical trials in neurology in Germany 2008. Aktuelle Neurologie; VOL: 36 (1); p. 8-18 /2009/	Review
Doty P et al. Lacosamide. Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics; VOL: 4 (1); p. 145-8 /200701/	Review
Dworkin RH et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. Mayo Clinic Proceedings; VOL: 85 (3 SUPPL.); p. S3-S14 /March 2010/	Andere Indikation
Eisenberg E et la. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. Drugs; VOL: 67 (9); p. 1265-1289 /2007/	Andere Indikation
Finnerup NB et al. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain; VOL: 150 (3); p. 573-581 /September 2010/	Andere Indikation
Finnerup NB et al. Recent advances in pharmacological treatment of neuropathic pain. F1000 Medicine Reports; VOL: 2 (1) /20100714/	Andere Indikation
Fritze J. Psychopharmaka-verordnungen: Ergebnisse und kommentare zum Arzneiverordnungsreport 2009. Psychopharmakotherapie; VOL: 17 (5); p. 240-250/September-October 2010	Pharmakoökonomische Evaluation
Generali J & Cada D. Off-Label drug uses - Diabetic neuropathy: Lacosamide. Hospital Pharmacy; VOL: 46 (1); p. 23-25 /20110101	Andere Indikation
Gil-Nagel A & Marin H. Lacosamida: una nueva generacion en el tratamiento de la epilepsia.. [Lacosamide: a new generation in the treatment of epilepsy]. Revista de neurologia; VOL: 52 (3); p. 159-62 /20110201/	Review
Gilron I & Coderre TJ. Emerging drugs in neuropathic pain. Expert Opinion on Emerging Drugs; VOL: 12 (1); p. 113-126 /200703/	Andere Indikation
Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: Etiology, diagnosis, and treatment. P and T; VOL: 35 (7); p. 392-415 /July 2010/	Review
Guekht AB et al. Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs. Epilepsy and Behavior; VOL: 17 (1); p.	Review

64-69 /January 2010	
Habibi M. Refractory epilepsy. U.S. Pharmacist; VOL: 34 (3); p. HS-8-HS-14 /20090318/	Review
Halasz P et al. Lacosamide: efficacy and safety as oral adjunctive therapy in adults with partial seizures. Epilepsia; VOL: 47 Suppl 4; p. 3 /2006/	Vollständig berichtet in anderem Report (Halasz et al. Epilepsia 2009)
Harris JA & Murphy JA. Lacosamide and Epilepsy. CNS neuroscience & therapeutics /20101015/	Review
Harris JA & Murphy JA. Lacosamide: an adjunctive agent for partial-onset seizures and potential therapy for neuropathic pain. The Annals of pharmacotherapy; VOL: 43 (11); p. 1809-17 /200911/	Andere Indikation
Hoefler J et al. Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters.. Epilepsia /20110729/	Andere Formulierung (i.v.)
Holtkamp M. Treatment strategies for refractory status epilepticus. Current opinion in critical care; VOL: 17 (2); p. 94-100 /201104/	Andere Formulierung (i.v.)
Horstmann R et la. Basic clinical pharmacologic investigations of the new antiepileptic drug SPM 927. Epilepsia; VOL: 43 Suppl 7; p. 188 /2002/	Präklinischer Review
Hovinga CA. SPM-927 (Schwarz Pharma). IDrugs : the investigational drugs journal; VOL: 6 (5); p. 479-85/200305/	Präklinischer Review
Hufnagel A. Update epileptologie. Update epileptology SO: Nervenheilkunde; VOL: 28 (7); p. 476-480 /2009/	Review
Hussar DA & Bilbow C. New drugs: Febuxostat, lacosamide, and rufinamide. Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA; VOL: 49 (3); p. 460-3 /2009 May-Jun/	Review
Janszky J et al. Epilepsy surgery, antiepileptic drug trials, and the role of evidence. Epilepsia; VOL: 51 (6); p. 1004-1009 /2010/	Review
Jatuzis D et al. Evaluation of the effect of oral lacosamide on concomitant AED plasma concentrations in patients with partial seizures. Epilepsia; VOL: 46 Suppl 8; p. 170 /2005	Post-hoc-Analyse (bzgl. Pharmakokinetik)
Jatuzis D et al. Evaluation of the effect of oral lacosamide on adjunctive concomitant antiepileptic drug plasma concentrations in subjects with partial seizures. Epilepsia; VOL: 47 Suppl 3; p. 145-6 /2006/	Post-hoc-Analyse (bzgl. Pharmakokinetik)
Jefferies K. Treatment of neuropathic pain. Seminars in Neurology; VOL: 30 (4); p. 425-432 /2010/	Andere Indikation
Jensen TS et al. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. Current Opinion in Neurology; VOL: 22 (5); p. 467-474 /October 2009/	Andere Indikation
Johannessen Landmark C & Johannessen SI. Pharmacological management of epilepsy: recent advances	Review

and future prospects. <i>Drugs</i> ; VOL: 68 (14); p. 1925-39 /2008/	
Johnston A & Hamandi K. Cost-effectiveness of pregabalin: A UK perspective. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> ; VOL: 7 (4); p. 327-333 /200708/	Pharmakoökonomische Evaluation
Kalviainen R et al. Lacosamide in subjects with partial-onset seizures: evaluation of the effect of oral lacosamide on concomitant antiepileptic drug plasma concentrations. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 48 Suppl 7; p. 57 /2007/	Post-hoc-Analyse (bzgl. Pharmakokinetik)
Kaniecki RG. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: An 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. <i>Clin J Pain</i> . 2009;25:376-385	Andere Indikation (Duplikat)
Kaufman KR. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. <i>Epilepsy and Behavior</i> ; VOL: 21 (1); p. 1-11 /May 2011/	Andere Indikation
Kelemen A & Halasz P. Lacosamide for the prevention of partial onset seizures in epileptic adults. <i>Neuropsychiatric disease and treatment</i> ; VOL: 6; p. 465-71 /2010/	Review
Kellinghaus C et al. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. <i>Acta neurologica Scandinavica</i> ; VOL: 123 (2); p. 137-41 /201102/	Andere Formulierung (i.v.)
Knake S et al. Status epilepticus: A critical review. <i>Epilepsy and Behavior</i> ; VOL: 15 (1); p. 10-14 /May 2009/	Review
Krauss G et al. Intravenous lacosamide as short-term replacement for oral lacosamide in partial-onset seizures. <i>Epilepsia</i> ; VOL: 51 (6); p. 951-7 /201006/	Andere Formulierung (i.v.)
Kress HG. Unmet needs in drug treatment of chronic severe pain – clinical evidence on current and future concepts. <i>European Journal of Pain Supplements</i> ; VOL: 3 (1); p. 11-15/September 2009/	Andere Indikation
Larner AJ. Epileptic seizures in AD patients.. <i>Neuromolecular medicine</i> ; VOL: 12 (1); p. 71-7 /201003/	Review
Latini F. Lacosamide como terapia adjunta para convulsiones de inicio parcial: Resultados de eficacia y seguridad de un estudio aleatorizado y controlado. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. <i>Neurologia Argentina</i> ; VOL: 3 (1); p. 75-76 /January-March 2011/	Kommentar zur Arbeit von Halasz et al. <i>Epilepsia</i> 2009
Lee HY. What's new with antiepileptic medications? <i>International Pediatrics</i> ; VOL: 24 (1); p. 32-33 /March 2009/	Review
Matulenko MA et al. Voltage-gated sodium channel blockers for the treatment of chronic pain. <i>Current Topics in Medicinal Chemistry</i> ; VOL: 9 (4); p. 362-376 /2009/	Andere Indikation
McIntyre JA & Moral MaA. Antiepileptic drugs in essential tremor. <i>Drugs of the Future</i> ; VOL: 31 (7); p. 591-596 /200607/	Andere Indikation

McKeage K. Treatment options for the management of diabetic painful neuropathy: Best current evidence. Current Opinion in Neurology; VOL: 20 (5); p. 553-557 /200710/	Andere Indikation
Mil'chakova LE & Gekht AB. Efficacy and safety of a new antiepileptic drug lacosamide in patients with focal epilepsy: data of double-blind placebo controlled trials]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova / Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe VOL: 110 (3 Suppl 2); p. 39-43 /2010/	Review
Moore R et al. Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews (2011 Issue 9); p. CD009318/2011 9. Issue/	Andere Indikation
Mucke HAM. European Federation of Neurological Societies (EFNS) - Seventh Congress: 30 August - 2 September 2003, Helsinki, Finland. IDrugs; VOL: 6 (10); p. 943-945 /200310/	Review
Nasreddine W et al. Emerging drugs for partial onset seizures. Expert opinion on emerging drugs; VOL: 15 (3); p. 415-31 /201009	Review
O'Connor AB. LOCF Approach to Handling Missing Data Overestimates the Pain Score Improvement of Drop-Outs. Journal of Pain; VOL: 11 (5); p. 500-501 /May 2010/	Review
Patyar S & Medhi B. Lacosamide, a newer antiepileptic. Neurosciences; VOL: 15 (1); p. 3-6 /January 2010/	Review
Pennell PB. Hormonal Aspects of Epilepsy. Neurologic Clinics; VOL: 27 (4); p. 941-965 /November 2009/	Review
Peroutka SJ. 2008: The year in review. Headache; VOL: 49 (5); p. 796-802 /May 2009/	Review
Perucca E. When clinical trials make history: Demonstrating efficacy of new antiepileptic drugs as monotherapy. Epilepsia; VOL: 51 (10); p. 1933-1935 /October 2010/	Andere Indikation (Monotherapie)
Perucca E. Current trends in antiepileptic drug therapy. Epilepsia; VOL: 44 (SUPPL. 4); p. 41-47 /20030701/	Review
Perucca E et al. Lacosamide. Nature reviews. Drug discovery; VOL: 7 (12); p. 973-4 /200812/	Review
Porter RJ et al. Clinical development of drugs for epilepsy: A review of approaches in the United States and Europe. Epilepsy Research; VOL: 89 (2-3); p. 163-175 /May 2010/	Review
Privitera M. Current challenges in the management of epilepsy. The American journal of managed care; VOL: 17 Suppl 7; p. S195-203/201106/	Review
Prunetti P & Perucca E. New and forthcoming anti-epileptic drugs. Current opinion in neurology; VOL: 24 (2); p. 159-64 /201104/	Review
Rantsch K et al. Efficacy of intravenous lacosamide in	Andere Formulierung (i.v.)

refractory nonconvulsive status epilepticus and simple partial status epilepticus. Seizure : the journal of the British Epilepsy Association; VOL: 20 (7); p. 529-32 /201109/	
Rao SG. Current progress in the pharmacological therapy of fibromyalgia. Expert Opinion on Investigational Drugs; VOL: 18 (10); p. 1479-1493/October 2009/	Review
Rauck RL et al. Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: A phase 2 double-blind placebo-controlled study. Clinical Journal of Pain; VOL: 23 (2); p. 150-158 /200702/	Andere Indikation
Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. Expert Review of Clinical Pharmacology; VOL: 3 (2); p. 183-192 /March 2010/	Review
Rheims S et al. Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. Epilepsia; VOL: 52 (2); p. 219-233 /February 2011/	Review
Rheims S et al. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Reply to Beyenburg et al., 2009. Epilepsia; VOL: 51 (5); p. 935-936 /May 2010/	Review
Richard P. Derniers developpements en therapeutique. Latest developments in therapeutics. Epilepsies; VOL: 19 (2); p. 123-124 /200704/	Review
Rosenfeld W et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous lacosamide administered as replacement for adjunctive oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. Epilepsia; VOL: 46 Suppl 8; p. 184 /2005/	Andere Formulierung (i.v.)
Rossetti AO. Treatment Options in the Management of Status Epilepticus. Current Treatment Options in Neurology; VOL: 12 (2); p. 100-112/March 2010	Andere Formulierung (i.v.)
Rudzinski LA & Meador KJ. Epilepsy: Five new things. Neurology; VOL: 76 (7 SUPPL. 2); p. S20-S24 /20110215/	Review
Ruiz-Gimenez J et al. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. Seizure; VOL: 19 (7); p. 375-382 /September 2010/	Review
Sake JK et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. CNS drugs; VOL: 24 (12); p. 1055-68 /20101201/	Post-hoc-Analyse
Salih MR et al. Selected pharmacokinetic issues of the use of antiepileptic drugs and parenteral nutrition in critically ill patients. Nutrition Journal; VOL: 9 (1) /2010/	Review
Sauele T. Epilepsie: Lacosamid zur add-on-therapie bei fokalen anfaellen Epilepsy: Lacosamide in add-on therapy for focal seizures. Psychopharmakotherapie; VOL: 16 (1); p. 34-35 /Jan./Feb. 2009/	Review

Saussele T. Lacosamid. Ein neues Antiepileptikum zur zusaetzlichen Therapie bei fokalen Anfaellen. Lacosamide. A new antiepileptic drug as adjunctive therapy in patients with partial-onset seizures]. Medizinische Monatsschrift fuer Pharmazeuten; VOL: 31 (10); p. 374-7 /200810	Review
Schmidt D. Effect of antiepileptic drugs on the postictal state. A critical overview. Epilepsy & behavior : E&B; VOL: 19 (2); p. 176-81 /201010/	Review
Schmidt D et al. Lacosamid (Vimpat): Bericht eines Expertentreffens zu einem neuen Medikament zur Zusatzbehandlung fokaler Anfaelle. Lacosamide (Vimpat): Expert meeting report about a new antiepileptic drug for the add-on treatment of partial seizures. Zeitschrift fur Epileptologie; VOL: 21 (4); p. 180-189 /2008/	Review
Schmitz B et al. Assessing the unmet treatment need in partial-onset epilepsy: Looking beyond seizure control. Epilepsia; VOL: 51 (11); p. 2231-2240 /November 2010/	Review
Shaibani A et al. Long-term oral lacosamide in painful diabetic neuropathy: a two-year open-label extension trial. European journal of pain (London, England); VOL: 13 (5); p. 458-63 /200905/	Andere Indikation
Shaibani A et al. Reply. Journal of Pain; VOL: 11 (5); p. 502-503 /May 2010/	Andere Indikation
Shaibani A et al. Lacosamide in painful diabetic neuropathy: an 18-week double-blind placebo-controlled trial. The journal of pain : official journal of the American Pain Society; VOL: 10 (8); p. 818-28 /2009 Aug/	Andere Indikation
Shorvon S: The treatment of status epilepticus. Current opinion in neurology; VOL: 24 (2); p. 165-70 /201104/	Andere Formulierung (i.v.)
Shukralla ET AL: Cochrane Epilepsy Group: Lacosamide add-on therapy for partial epilepsy: Cochrane Database of Systematic Reviews (2010 Issue 11); p. CD008841 /2010 11. Issue/	Review
Simoens S: Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset epileptic seizures: a review of the clinical and economic literature. Current medical research and opinion; VOL: 27 (7); p. 1329-38 /201107/	Review
Simoens S: Pharmacoeconomics of anti-epileptic drugs as adjunctive therapy for refractory epilepsy: Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research; VOL: 10 (3); p. 309-315 /June 2010	Review
Stefan H ET AL: Erste klinische erfahrungen zur lacosamidtherapie First clinical experiences with lacosamide treatment: Zeitschrift fur Epileptologie; VOL: 23 (2); p. 98-103 /May 2010/	Fallserie
Stephen LJ & Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. CNS drugs; VOL: 25 (2); p. 89-107 /20110201/	Review

Stillman MJ. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: An 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. Clin J Pain. 2009;25:376-385	Andere Indikation (Duplikat)
Stillman MJ. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: An 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. Clin J Pain. 2009;25:376-385	Andere Indikation (Duplikat)
Strom LA et al. New antiepileptic drugs: Lacosamide, rufinamide, and vigabatrin. Current Treatment Options in Neurology; VOL: 12 (4); p. 287-299/July 2010/	Review
Syed TU & Sajatovic M. Extended-release lamotrigine in the treatment of patients with epilepsy. Expert Opinion on Pharmacotherapy; VOL: 11 (9); p. 1579-1585 /June 2010/	Review
Tabarki BM. 19th World Congress of Neurology Bangkok, October 24th - 30th 2009. Neurosciences; VOL: 15 (1); p. 60-62 /January 2010/	Review
Taylor FR. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: An 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. Clin J Pain. 2009;25:376-385:	Andere Indikation (Duplikat)
Teague SJ. Learning lessons from drugs that have recently entered the market. Drug Discovery Today; VOL: 16 (9-10); p. 398-411 /May 2011/	Review
Tesfaye S. Recent advances in the management of diabetic distal symmetrical polyneuropathy. Journal of Diabetes Investigation; VOL: 2 (1); p. 33-42 /February 2011/	Andere Indikation
Trinka E. Therapie des status epilepticus. Therapy of the status epilepticus. Journal fur Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie; VOL: 10 (3); p. 62-69 /2009/	Andere Formulierung (i.v.)
Varelas PN & Mirski MA. Status epilepticus. Current Neurology and Neuroscience Reports; VOL: 9 (6); p. 469-476/2009/	Andere Formulierung (i.v.)
Varelas PN & Spanaki MV. Management of status Epilepticus and critical care Seizures. Current Clinical Neurology; p. 355-422 /2010/	Andere Formulierung (i.v.)
Vohora D et al. Recent advances in adjunctive therapy for epilepsy: focus on sodium channel blockers as third-generation antiepileptic drugs. Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998); VOL: 46 (4); p. 265-77/201004/	Review
Werhahn KJ. Altersepilepsie. Epilepsy in the Elderly. Deutsches Arzteblatt; VOL: 106 (9); p. 135-142 /20090227/	Review
Werhahn KJ & Stefan H. Altersepilepsien. Epilepsy in the elderly. Arzneimitteltherapie; VOL: 27 (7-8); p. 227-232 /Junly-August 2009/	Review
Wong MH & Fountain NB. Lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. Therapy; VOL: 7 (5); p. 459-465 /September 2010/	Review

Wymer JP et al. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: An 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. <i>Clinical Journal of Pain</i> ; VOL: 25 (5); p. 376-385 /June 2009/	Andere Indikation (Duplikat)
Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: Treatment and future aspects. <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> ; VOL: 24 (SUPPL. 1); p. S52-S57 /200805/	Andere Indikation
Ziegler D. Management of painful diabetic neuropathy: What is new or in the pipeline for 2007?. <i>Current Diabetes Reports</i> ; VOL: 7 (6); p. 409-415 /200712/	Andere Indikation
Ziegler D et al. Efficacy and safety of lacosamide in painful diabetic neuropathy. <i>Diabetes Care</i> ; VOL: 33 (4); p. 839-841 /April 2010/	Andere Indikation
Ziemba KS & Noe KH. Treatment of epilepsy in postmenopausal women. <i>Aging Health</i> ; VOL: 6 (1); p. 87-96 /February 2010/	Review
Zuerich GK & Stuttgart TS. Lacosamid; Neues antiepileptikum zur add-on-therapie bei fokalen anfallen. Lacosamide: New antiepileptic drug for add-on therapy in focal seizures. <i>Arzneimitteltherapie</i> ; VOL: 27 (5); p. 157-162 /May 2009/	Review
Zuliani V et al. Sodium channel blockers for neuropathic pain. <i>Expert Opinion on Therapeutic Patents</i> ; VOL: 20 (6); p. 755-779/June 2010/	Andere Indikation
Digest. <i>Progress in Neurology and Psychiatry</i> ; VOL: 14 (6); p. 34-35/November/December 2010/	Review
Lacosamide - Refractory partial epilepsy: Optimise existing Combinations. <i>Prescrire International</i> ; VOL: 18 (103); p. 196 /2009/	Review
Lacosamide for epilepsy. <i>The Medical letter on drugs and therapeutics</i> ; VOL: 51 (1315); p. 50-2 /20090629/	Review
Lacosamide: new drug. Refractory partial epilepsy: optimise existing combinations. <i>Prescrire international</i> ; VOL: 18 (103); p. 196 /200910/	Review
Molecule of the month. Lacosamide. <i>Drug news & perspectives</i> ; VOL: 17 (10); p. 689 /200412	Review
Neurologie: Vimpat(R), lacosamide. <i>Neurology: Vimpat(R), lacosamide. Actualites Pharmaceutiques Hospitalieres</i> (21); p. 32 /February 2010/	Review
Two-stage enriched enrolment pain trials: A brief review of designs and opportunities for broader application. <i>Pain</i> ; VOL: 148 (1); p. 8-13 /January 2010/	Andere Indikation

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.

Tabelle 4-138 (Anhang): Studienpool, abgebrochene 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])
Es wurden keine abgebrochenen randomisierten Studien mit Retigabin im zugelassenen Indikationsgebiet identifiziert.						
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.						

Tabelle 4-139 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zweckmäßige Vergleichstherapie Lacosamid

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])
Es wurden keine abgebrochenen randomisierten Studien mit Lacosamid im zugelassenen Indikationsgebiet identifiziert.						
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-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 4-140 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel Retigabin

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])
Es wurden keine laufenden randomisierten Studien mit Retigabin im zugelassenen Indikationsgebiet identifiziert.						
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.						

Tabelle 4-141 (Anhang): Studienpool, laufende Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid

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])
Es wurde eine laufende randomisierte Studien mit Lacosamid (oral) im zugelassenen Indikationsgebiet identifiziert (d.h. z.B. nicht iv-Fomulierung und nicht Monotherapie).						
UCB-SLEEP Randomized Controlled Trial to Assess Effects of Lacosamide on Sleep and Wake in Adults With Focal Epilepsy	(Vermutlich) nein	Ja (UCB)	Ja (UCB)	nein	NCT01190098 http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190098 (⁷⁰ The Cleveland Clinic 2011)	nein
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.						

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 4-141 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

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 4-141 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 3065A1-205

Publikation in (¹Porter et al. 2007)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von 600, 900 und 1200mg/d Retigabin im Vergleich zu Placebo, jeweils als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen zu 1-2 etablierten Antiepileptika (Valproat, Carbamazepin, Phenytoin, Topiramat, Lamotrigin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Benzodiazepinen oder Barbituraten).
-	Methoden	
3	Studiendesign	Multizentrische randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudie. Phase II. Die insgesamt 29- bzw. 32wöchige Studie bestand aus folgenden Phasen: 1. 8wöchige Screening- und Baseline-Phase 2. 8wöchige Titrationsphase (Aufdosierung) 3. 8wöchige Erhaltungsphase (stabile Dosierungen von Prüfmedikament und Basismedikation) 4. 5wöchige Interim-Phase, in der alle Patienten auf 900mg/d dosiert wurden. 5. 3wöchige Ausschleich-Phase für die Patienten, die nicht an der offenen Nachverfolgungsstudie teilnehmen wollten.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	1:1:1-Randomisierung in parallele Arme (nicht stratifiziert nach Studienzentren)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (29. Juni 1999): <ul style="list-style-type: none"> • Screening für Gesichtsfelddefekte unter Vigabatrin • Verbotene AEDs: Vigabatrin, Tiagabin, Barbiturate • 2 zusätzliche EKG-Aufzeichnungen • QoLIE-31 und Seizure Severity Questionnaire wurden nur zu Baseline und an Tag 112 ausgefüllt Amendment 2 (29. November 1999): <ul style="list-style-type: none"> • Nur Norwegen: Heraufsetzung des Einschlussalters auf 18 Jahre Amendment 3 (29. Dezember 1999): <ul style="list-style-type: none"> • Nur Schweden: zusätzliche EKG-Aufzeichnungen bei jeder Studienvisite • Leberfunktionstests und Labor-Untersuchungen wöchentlich in den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ersten 4 Studienwochen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienvisiten statt Telefonkontakten an den Tagen 7 und 21 <p>Amendment 4 (19. Mai 2000):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlaubte Barbiturate als Hintergrund-AEDs • Der American Urology Association (AUA) Symptom Index wurde hinzugenommen, um potenzielle Effekte auf die Harnblase zu untersuchen • Zahl der Studienzentren wurde von 40 auf 80 erhöht • Patienten, die 900mg/d Retigabin nicht tolerierten, sollten dennoch an der Extensionsstudie teilnehmen dürfen <p>Amendment 5 (2. November 2000):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur Schweden: zusätzliche Blutchemie-Untersuchungen in der Interimphase <p>Amendment 6 (04. Juli 2001)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen des statistischen Analyseplans (z.B. Untersuchung des Dosiseffekts)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen von 16-70 Jahren • Diagnose einer fokalen Epilepsie mit einfach-fokalen Anfällen mit motorischer Komponente oder komplex-fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung • Dokumentierte Anfallsfrequenz von durchschnittlich ≥ 4 fokalen Anfällen pro Monat in den 2 Monaten vor der Baseline-Evaluierung. Patienten durften nicht anfallsfrei sein für > 30 aufeinanderfolgende Tage • 1-2 begleitende Antiepileptika mit stabiler Dosis seit mindestens 1 Monat • Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine akzeptable Methode zur Verhütung verwenden und einen negativen Schwangerschaftstest zu Beginn aufweisen • Nach Meinung der Prüfarzte war der Patient in der Lage, mündliche und schriftliche Anweisungen zu verstehen und sie zu befolgen • Patient und gesetzlicher Betreuer konnten die Einverständniserklärung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>lessen, verstehen, unterschreiben und datieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Vagus-Nerv-Stimulator konnten eingeschlossen werden, wenn die technischen Einstellungen während Baseline und Behandlung stabil blieben <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese von klinisch relevanten kardiovaskulären, pulmonalen, hepatischen, renalen, gastrointestinalen, hämatologischen endokrinen oder metabolischen Erkrankungen in den letzten 2 Jahren. • Klinisch relevante Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung. Vitalzeichen, EKG, Echokardiogramm, Labortests oder akute Erkrankung in den letzten 7 Tagen vor der Screening-Visite • Mehr als 3 Schläge einer ventrikulären Tachykardie im Langzeit-EKG vor Studienbeginn • Anamnese einer wesentlichen psychiatrischen Erkrankung wie Schizophrenie, anderen psychotischen Symptomen, einer Depression, oder eines Suizidversuchs innerhalb der letzten 5 Jahre; oder einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeit im letzten Jahr. Anamnese oder Evidenz für eine progressive zentralnervöse Erkrankung oder Enzephalopathie • Anamnese einer malignen Erkrankung innerhalb der letzten 2 Jahre, in-situ-Karzinom mit der Ausnahme eines Epithelioms • Schwangerschaft oder Stillen • Anwendung einer Prüfsubstanz innerhalb der letzten 30 Tage • Einnahme eines anderen als den oben genannten etablierten AEDs innerhalb eines Monats um den Tag 56 herum • Pseudoanfälle oder psychogene Anfälle • Provozierte Anfälle • Eine Behinderung, die der Compliance oder dem Berichten von Nebenwirkungen abträglich war • Nach Meinung des Prüfarztes Unfähigkeit die Studie zu beenden • Status epilepticus innerhalb der letzten 6 Monate • Intelligenz-Quotient ≤ 65

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Weiterhin unkontrollierte Anfälle trotz Einsatzes von 4 oder mehr “neuen” Antiepileptika (eingeführt nach 1988) • Anamnese einer epilepsiechirurgischen Maßnahme mit nachfolgenden weiterhin unkontrollierten Anfällen trotz adäquater AED-Behandlung • Gesichtsfelddefekt durch die Einnahme von Vigabatrin
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Zentrale Koordination durch Wyeth Pharma, 73 Studienzentren in 19 Ländern in Europa, USA und Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>4 Behandlungsarme mit Placebo bzw. drei verschiedenen Dosierungen von Retigabin (600mg/d / 900mg/d / 1200mg/d), Einnahme oral, jeweils 3xtäglich</p> <p>In der Aufdosierungsphase betrug für alle Patienten in der ersten Woche die Dosis 300mg/d (3x100mg/d), die wöchentlich um 150mg/d (3x50mg/d) gesteigert wurde, bis zum Erreichen der Zieldosis von 600mg/d bzw. 900mg/d bzw. 1200mg/d.</p> <p>Bei schlechter Verträglichkeit konnte die Retigabin-Tagesdosis nach Erreichen der per Randomisierung zugeteilten Zieldosis maximal zweimal um jeweils 100mg reduziert werden.</p> <p>In der nachfolgenden Erhaltungsphase mussten sowohl die Dosierungen der Prüfmedikation als auch der Basismedikation stabil gehalten werden.</p> <p>Nach der 8wöchigen Erhaltungsphase wurde in der 5wöchigen Interim-Phase die Retigabindosis für alle Patienten auf 900mg/d (3x300mg/d) eingestellt.</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>Primärer Wirksamkeits-Endpunkt: Prozentuale Änderung der monatlichen Anfallsfrequenz gegenüber Baseline. Erhebungszeiträume waren die 8wöchige Baselinephase und die gesamte doppelblinde Phase (einschließlich Aufdosierungs- und Erhaltungsphase). Die Patienten führten ein Anfallstagebuch, in das sie und ihre Angehörigen/ Lebenspartner/ Betreuer Eintragungen vornahmen. Dieses Tagebuch wurde in der Aufdosierungsphase wöchentlich, in der Erhaltungsphase 2wöchentlich durchgeschaut.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p>

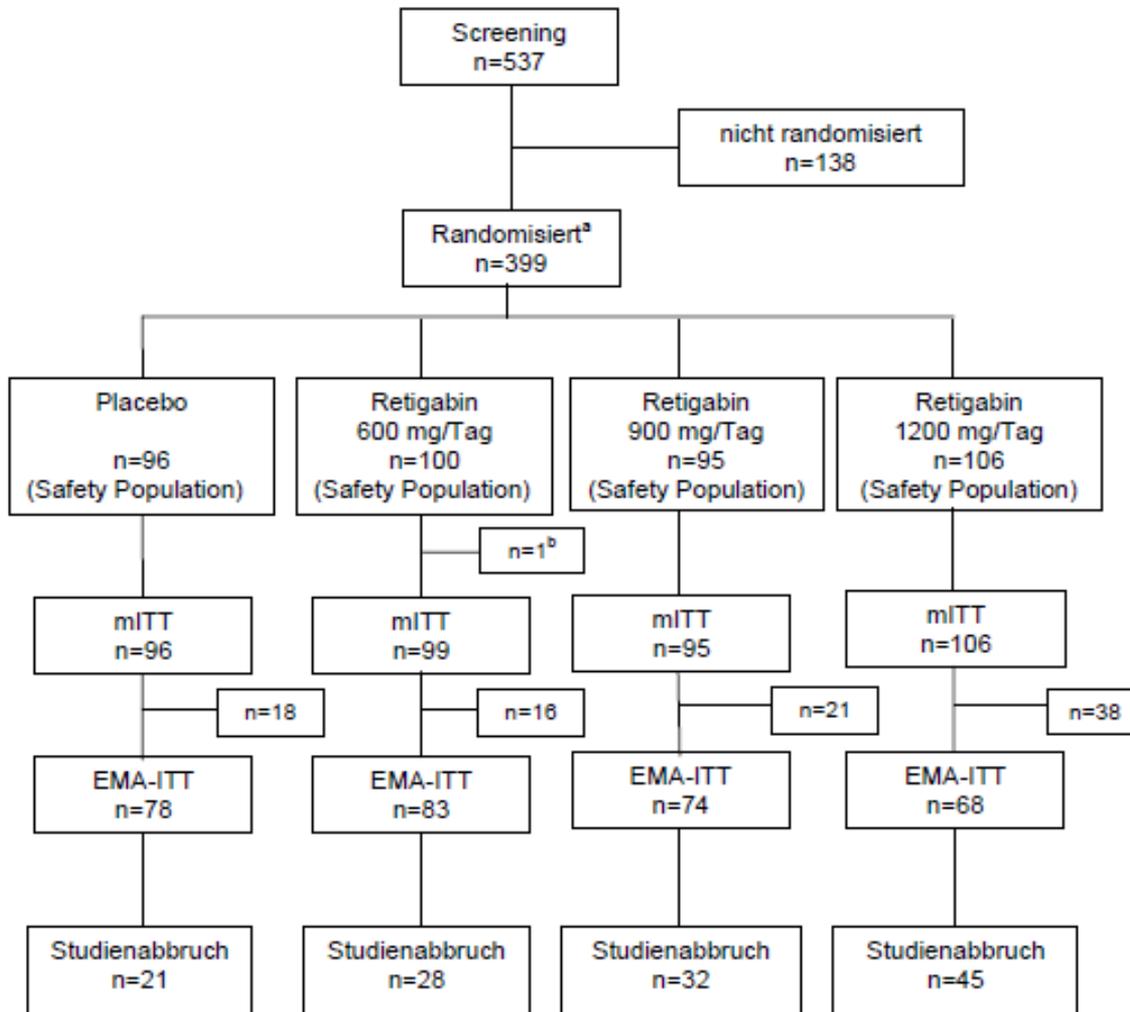
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Abnahme der monatlichen Anfallsfrequenz von der Baseline (für alle fokalen Anfälle) • Prozentuale Abnahme der monatlichen Anfallsfrequenz von der Baseline (für alle anderen Anfallsarten) • Responder-Raten • Monatliche Anfallsfrequenz • Kategorisierte Abnahme der monatlichen Anfallsfrequenz (6 Kategorien: [-100%, -75%], [-75%, -50%], [-50%, -25%], [-25%, 0%], [0%, 25%] und [25%,∞]) • Zahl der anfallsfreien Tage pro 28 Tagen • Maximale Zahl aufeinanderfolgender anfallsfreier Tage • Studienabbrüche wegen mangelnder Wirksamkeit • Schwere der Erkrankung • Clinical Global Improvement Score (CGI). Die Skala ist allgemein gut validiert (¹⁴Collegium Internationale Psychiatria Scalarum 2005) Eine Publikation spezifisch zur Validierung in der Epilepsie konnte nicht gefunden werden. • Seizure Severity Questionnaire Der Seizure Severity Questionnaire zur Erhebung der Anfallsschwere war zum Studienzeitpunkt nicht validiert. • Lebensqualität mittels QOLIE-31. Die Skala ist gut validiert (¹⁵Devinsky et al. 1995; ¹⁶Cramer et al. 1996; ¹⁷Cramer et al. 1998)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
7	Fallzahl	Geplant war der Einschluss von 360 Patienten.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ziel waren 90 auswertbare Patienten pro Behandlungsarm. Diese Zahl war ausreichend, um eine Differenz von 20% in der Responder-Rate (30% unter Retigabain vs. 10% unter Placebo) zu detektieren. Bei 90% Power und unter Verwendung eines 2seitigen Tests mit 5%-Signifikanzlevel wären minimal 82 Patienten erforderlich gewesen. Damit waren minimal 360 Patienten zu randomisieren gewesen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht nach Studienzentren stratifizierte 1:1:1:1-Randomisierung.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Eine Randomisierungsliste wurde durch die Abteilung für Biostatistik der Firma Wyeth generiert, weitere Informationen hierzu liegen nicht vor.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Siehe oben
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	Siehe oben. Separate Prüfsubstanz-Packungen wurden jedem Patienten ausgehändigt. Keine Information, ob Randomisierung per Fax oder Telefon erfolgte. Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
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?	Randomisierung und Zuteilung der Patienten zu den Gruppen durch den Sponsor (Wyeth Pharma). Prüfärzte nahmen die Patienten in die Studie auf.
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?	Durchgehend doppelblinde Durchführung: Sowohl Probanden als auch die Studienärzte waren durchgehend blind gegenüber der Behandlung, dies galt somit auch für diejenigen Personen, die die Zielgrößen beurteilten. Die Prüfärzte erhielten individuell nummerierte und versiegelte Umschläge mit Randomisierungsnummern, die mit Packungen der Prüfmedikamente korrespondierten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die prozentuale Änderung der monatlichen Anfallsfrequenz gegenüber Baseline wurde durch eine nichtparametrische Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert mit dem Rang der monatlichen Anfallsrate zu Baseline als Kovariable und den beiden Faktoren Behandlung und Zentrum als Effekten. Die Dosisabhängigkeit wurde durch geeignete Kontraste gemäß einer „Closed-Test“ Prozedur für einen monotonen Trend (zweiseitig, $\alpha=5\%$) im ANCOVA-Modell untersucht. Für paarweise Vergleiche wurden Hodges-Lehmann Schätzer und zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																									
		<p>Die Responder-Raten wurden durch logistische Regression modelliert mit den beiden Effekten Behandlung und Zentrum. Hier wurde dieselbe „Closed-Test“ Prozedur angewendet wie für den primären Endpunkt. Für alle anderen sekundären Variablen wurden paarweise Vergleiche ohne weitere Adjustierung durch Multiplizität durchgeführt um die Dosisabhängigkeit zu untersuchen.</p>																									
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend																									
-	Resultate																										
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Siehe Flow Chart</p> <p>Anmerkung: es sind insgesamt 6 Patienten (ca. 1,5%) eingeschlossen worden, die bei Studienbeginn jünger als 18 Jahre waren. Diese verteilen sich wie folgt auf die Behandlungsgruppen: Placebo: 3 Patienten; RET 900mg: 1 Patient; RET 1200mg: 2 Patienten.</p>																									
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	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="910 969 1001 1043"></th> <th data-bbox="1011 969 1102 1043">PCB</th> <th data-bbox="1111 969 1203 1043">RET 600mg/d</th> <th data-bbox="1212 969 1304 1043">RET 900mg/d</th> <th data-bbox="1313 969 1405 1043">RET 1200mg/d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="910 1055 1001 1104">Randomisiert</td> <td data-bbox="1011 1055 1102 1104">97</td> <td data-bbox="1111 1055 1203 1104">101</td> <td data-bbox="1212 1055 1304 1104">95</td> <td data-bbox="1313 1055 1405 1104">106</td> </tr> <tr> <td data-bbox="910 1115 1001 1301">Tatsächlich Intervention erhalten (Safety Population)</td> <td data-bbox="1011 1115 1102 1301">96</td> <td data-bbox="1111 1115 1203 1301">100</td> <td data-bbox="1212 1115 1304 1301">95</td> <td data-bbox="1313 1115 1405 1301">106</td> </tr> <tr> <td data-bbox="910 1312 1001 1420">Berücksichtigt in Analyse (mITT)</td> <td data-bbox="1011 1312 1102 1420">96</td> <td data-bbox="1111 1312 1203 1420">99</td> <td data-bbox="1212 1312 1304 1420">95</td> <td data-bbox="1313 1312 1405 1420">106</td> </tr> <tr> <td data-bbox="910 1431 1001 1574">Berücksichtigt in Analyse (EMA-ITT)</td> <td data-bbox="1011 1431 1102 1574">78</td> <td data-bbox="1111 1431 1203 1574">83</td> <td data-bbox="1212 1431 1304 1574">74</td> <td data-bbox="1313 1431 1405 1574">68</td> </tr> </tbody> </table>		PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d	Randomisiert	97	101	95	106	Tatsächlich Intervention erhalten (Safety Population)	96	100	95	106	Berücksichtigt in Analyse (mITT)	96	99	95	106	Berücksichtigt in Analyse (EMA-ITT)	78	83	74	68
	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	RET 1200mg/d																							
Randomisiert	97	101	95	106																							
Tatsächlich Intervention erhalten (Safety Population)	96	100	95	106																							
Berücksichtigt in Analyse (mITT)	96	99	95	106																							
Berücksichtigt in Analyse (EMA-ITT)	78	83	74	68																							
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>In der Placebo-und Retigabin-600mg-Gruppe nahm je ein Patient keine Prüf-Medikation ein. Ein weiterer Patient in der Retigabin-600mg-Gruppe hatte keine Eintragungen im Anfallstagebuch durchgeführt und wurde daher von der Auswertung der Wirksamkeit ausgeschlossen.</p> <p>In die EMA-ITT-Population wurden nach Vorgaben der EMA nur die Patienten der mITT-Pop. aufgenommen, die mindestens eine Erhebung der Anfälle in der Erhaltungsphase aufwiesen.</p>																									

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde im Juni 1999 in die Studie eingeschlossen, der letzte Patient absolvierte seine letzte Visite im Mai 2001. Patienten, die dies wünschten, konnten in die 212-Studie (offene Extensionsstudie) eingeschlossen werden.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010.		

Abbildung 4-46 (Anhang): Patienten Flow Chart für die Studie 3065A1-205



mITT: modified ITT

^a 397 Patienten erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation (Safety Population).

^b Ein Patient zeichnete keine Anfallsdaten auf nach Einnahme der Studienmedikation; dieser wurde nicht in die mITT Population aufgenommen.

Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **VRX-RET-E22-301**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von 1200mg/d Retigabin im Vergleich zu Placebo, jeweils als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen zu 1-3 etablierten Antiepileptika (z. B. Valproat, Carbamazepin, Phenytoin, Topiramat, Lamotrigin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Benzodiazepinen oder Barbituraten). Auch Patienten, die sich zuvor einer Vagus-Nerv-Stimulation unterzogen hatten, wurden inkludiert unter der Voraussetzung, dass der Eingriff mind. 6 Monate vor Studienbeginn erfolgt war.
-	Methoden	
3	Studiendesign	Multizentrische randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudie mit zwei Armen. Phase 3. Die insgesamt 29- bzw. 32wöchige Studie bestand aus folgenden Phasen: <ol style="list-style-type: none"> 1. 8wöchige Screening- und Baseline-Phase 2. 6wöchige Titrationsphase (Aufdosierung) 3. 12wöchige Erhaltungsphase (stabile Dosierungen von Prüfmedikament und Basismedikation) 4. 6wöchige Übergangs-Phase, in der die Placebo-Patienten auf 1200mg/d aufdosiert wurden, <i>oder</i> 5. 3wöchige Ausschleich-Phase für die Patienten, die nicht an der offenen Nachverfolgungsstudie teilnehmen wollten.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	1:1-Randomisierung Stratifizierung nach zwei Parametern: <ul style="list-style-type: none"> • Anfallsfrequenz während der 28tägigen Baseline Phase: 4-8 versus >8 Anfälle • Nach geographischen Regionen: USA und Kanada versus Mexico und Südamerika
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1: <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Monitoringfrequenz der Nieren/Blasen Funktion • Erhöhung der Frequenz von Urinalanalysen • Erhöhung der Untersuchungen nach dem AUA (American Urology Association) Symptom Index • Hinzunahme einer Harmblasen-Ultraschall-Untersuchung in Hinblick auf Restharn mit erhöhter Untersuchungsfrequenz am Ende der Studie • Bestimmung der Bicarbonat-Konzentration im Serum • Die Unterstudie zur Untersuchung der QT-Zeit-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verlängerung wurde nach Absprache mit der FDA abgebrochen. Die FDA und Valeant kamen überein, dass eine Untersuchung einer möglichen QT-Zeit-Verlängerung in einer zusätzlichen Studie mit gesunden Freiwilligen aussagekräftiger ist als im Studiensetting der 301-Studie.</p> <p>Amendment 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Zahl der teilnehmenden Studienzentren • Die Errechnung der Rate der fokalen Anfallsfrequenz wurde präziser formuliert • Das Vorgehen für die offene Extensionsstudie nach erfolgreichem Abschluß der Transitionsphase wurde genauer erklärt. • Auf Wunsch von „Health Canada“ wurde die erhöhte ALT- oder AST-Nachtestungsperiode klarer formuliert. • Die Bestimmung der Körpertemperatur wurde bei der Bestimmung der Vitalzeichen mit aufgenommen. • Der Termin für die Probenabnahme zur Genotypisierung wurde verschoben. • Es wurde genauer spezifiziert, dass Patienten und Angehörige bzgl. der Anfallsfrequenz vor Studieneinschluss (Vorbesuch 1) konsultiert werden sollten. • Die primären und sekundären Endpunkte zur EMA-Einreichung wurden präziser formuliert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von 18 bis 75 Jahren • Diagnose einer refraktären fokalen Epilepsie mit einfachen oder komplex-fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung (nach ILAE Definition) • Die refraktäre Epilepsie wurde folgendermaßen definiert: Bestehende Epilepsie seit mindestens 2 Jahren mit fokalen Anfällen, trotz der Behandlung mit mindestens 2 zugelassenen Antiepileptika entweder in Mono- oder Kombinationstherapie in adäquater Dosierung und ausreichender Dauer (nach Ermessen des Prüfarztes) • Die Patienten mussten während der letzten 10 Jahre entweder ein Elektroenzephalogramm (EEG), ein Video EEG oder eine MRI (magnetic resonance imaging)-Untersuchung des Gehirns gehabt haben, die die Diagnose einer fokalen Epilepsie bestätigte. Patienten konnten auch eingeschlossen werden, wenn diese Untersuchungen negativ ausgefallen waren, beim Patient jedoch in der klinischen Untersuchung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine fokale Epilepsie unter Ausschluß anderer Erkrankungen diagnostiziert wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Anfallsfrequenz über 28 Tage (4 Wochen) mit ≥ 4 fokalen Anfällen innerhalb von 8 Wochen vor der Baseline-Evaluierung. Die Patienten durften nicht mehr als 21 Tage anfallsfrei sein. Die Patienten mit einfach-fokalen Anfällen wurden nur Anfälle mit „motor signs“ gezählt • Medikation der Patienten mit 1, 2 oder 3 etablierten AEDs mit stabiler Dosierung für mind. 1 Monat vor Beginn der Baseline-Evaluierung • Patienten mit Vagus-Nerv-Stimulator konnten eingeschlossen werden, wenn der Eingriff mind. 6 Monate vor Studieneintritt vorgenommen worden war und wenn die technischen Einstellungen seit mind. 1 Monat vor Studieneintritt stabil waren. • Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine akzeptable Methode zur Verhütung verwenden und einen negativen Schwangerschaftstest zu Beginn aufweisen. • Nach Meinung der Prüfarzte musste der Patient in der Lage sein, mündliche und schriftliche Anweisungen zu verstehen und sie zu befolgen. • Patient und gesetzlicher Betreuer konnten die Einverständniserklärung lesen, verstehen, unterschreiben und datieren. • Zum Zeitpunkt der Randomisierung musste folgende Vorgabe erfüllt sein: Dokumentation einer Anfallsfrequenz ≥ 4 innerhalb von 28 Tagen (4 Wochen) während der 8-wöchigen Baseline-Phase. Die Patienten durften nicht länger als 21 Tage anfallsfrei sein. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische oder psychiatrische Gegebenheiten, die nach Meinung des Prüfarztes entweder die Gesundheit des Patienten beeinflussen oder seine Fähigkeit an der Studie teilzunehmen einschränken. • Klinisch relevante Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung. Vitalzeichen, EKG, Echokardiogramm, Labortests oder akute Erkrankung in den letzten 7 Tagen vor der Screening-Visite. • Eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance < 50 mL/min • QT-Intervall von länger als 430 msec bei Männern oder 450 msec bei Frauen • Alkohol- oder Drogen-Missbrauch innerhalb des letzten Jahres

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Evidenz einer fortschreitenden ZNS-Erkrankung (z.B. Tumore, Multiple Sklerose etc) • Anamnese einer malignen Erkrankung innerhalb der letzten 2 Jahre, mit Ausnahme eines Basalioms • Schwangerschaft oder Stillen • Teilnahme an jeglicher klinischen Studie während der zwei Monate vor der Screening-Visite • Vorangehende Behandlung mit Retigabin in einer anderen Studie • Behandlung mit Felbamat oder Vigabatin in den vorangehenden 6 Monaten. • Gesichtsfelddefekt durch die Einnahme von Vigabatin • Pseudoanfälle oder psychogene Anfälle • Frühere primär generalisierte Anfälle • Anamnese von Anfallsclustern oder schwer voneinander abzugrenzenden Anfällen während der letzten 12 Monate vor Studienbeginn • Status epilepticus innerhalb der letzten 12 Monate • Eine Behinderung, die der Compliance oder dem Berichten von Nebenwirkungen abträglich war • Nach Meinung des Prüfarztes Unfähigkeit die Studie zu beenden • Hypersensibilität gegen eine der Komponenten der Prüfsubstanz <p>Zusätzliche Ausschlußkriterien zum Zeitpunkt der Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese von Anfallsclustern, schwer voneinander abzugrenzenden Anfällen oder Episoden eines Status epilepticus während der 8-wöchigen Baseline Phase • Durchschnittliches QT-Intervall von länger als 430 msec (Männer) oder 450 msec (Frauen) in den EKGs vor der Randomisierung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienkoordination durch Valeant. Studiendurchführung in insgesamt 53 Kliniken: USA (34), Kanada (4), Mexico (6), Argentinien (5) und Brasilien (4)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	2 Behandlungsarme: 1200 mg/d Retigabin versus Placebo (jeweils 3 x täglich in gleichen Teildosen), orale Einnahme zu oder unabhängig von den Mahlzeiten In der Aufdosierungsphase betrug für alle Patienten in der ersten Woche die Dosis 300mg/d (3x100mg/d), die wöchentlich um 150mg/d (3x50mg/d) gesteigert wurde,

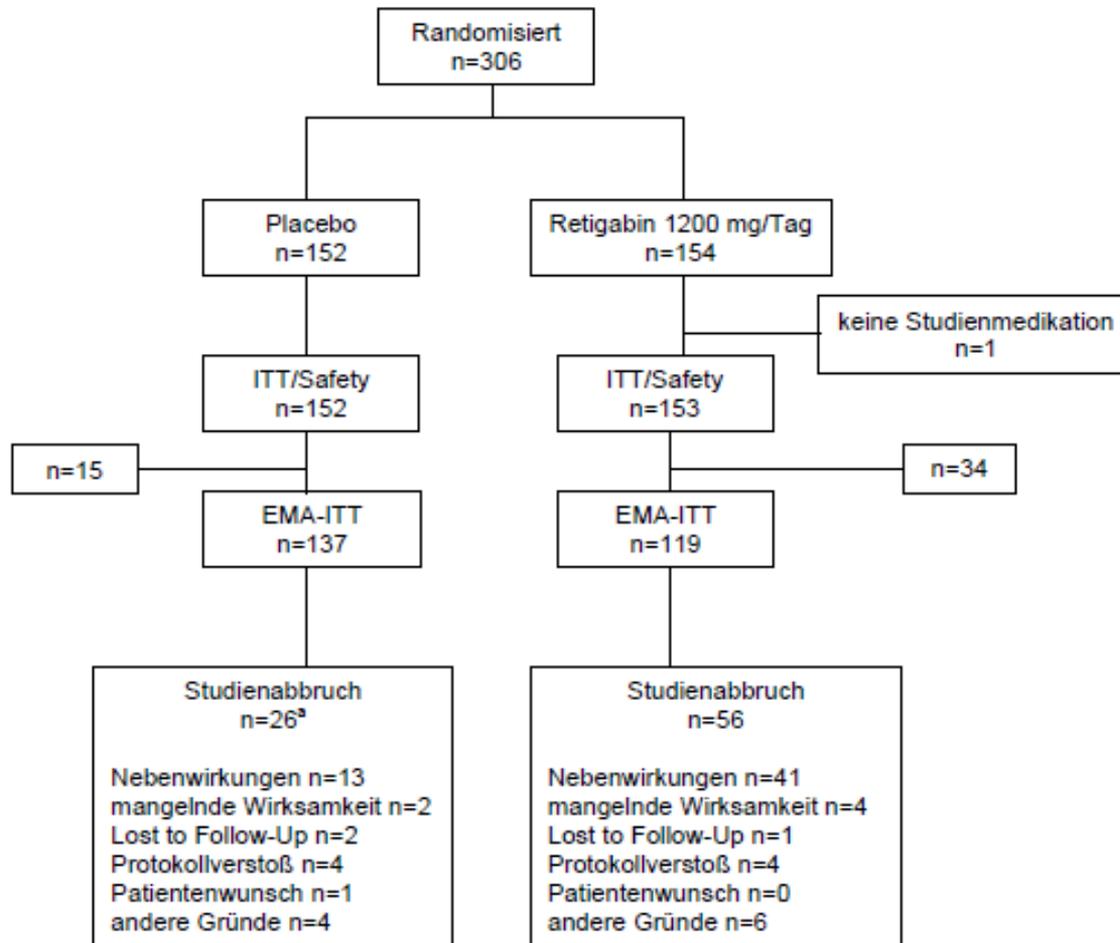
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bis zum Erreichen der Zieldosis von 1200mg/d.</p> <p>Bei schlechter Verträglichkeit konnte die Retigabin-Ziel-Tagesdosis von 1200mg/d (nach Erreichen der per Randomisierung zugeteilten Zieldosis) maximal einmal um 150mg/d reduziert werden (Visite in Woche 7).</p> <p>Ansonsten mussten in der nachfolgenden Erhaltungsphase sowohl die Dosierungen der Prüfmedikation als auch der Basismedikation stabil gehalten werden.</p> <p>Nach der 12wöchigen Erhaltungsphase wurden entweder in einer 6wöchigen Übergangs-Phase die Placebopatienten auf 1200mg/d Retigabin eingestellt oder in einer 3wöchigen Ausschleichphase das Studienmedikament ausgeschlichen.</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><u>Ko-Primärer Endpunkt (FDA):</u> Mediane prozentuale Veränderung der Anfallsfrequenz aller fokalen Anfälle pro 28 Tage von Baseline bis zum Ende der Doppelblind-Phase in der ITT-Population.</p> <p><u>Ko-Primärer Endpunkt (EMA):</u> Anteil der Responder (d.h. Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Frequenz aller fokalen Anfälle pro 28 Tage im Vergleich der Baseline-Phase und der Erhaltungsphase in der EMA-ITT-Population.</p> <p><u>“Key secondary endpoints”:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FDA: Anteil der Responder (d.h. Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Frequenz aller fokalen Anfälle pro 28 Tage im Vergleich der Baseline-Phase zur gesamten Doppelblind-Phase in der ITT-Population). • EMA: Mediane prozentuale Veränderung der Anfallsfrequenz aller fokalen Anfälle pro 28 Tage im Vergleich der Baseline-Phase zur Erhaltungsphase in der EMA-ITT-Population <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die eine Reduktion der Frequenz fokaler Anfälle von Baseline in den Kategorien 75-100%, 50-75%, 25-50%, <25% sowie „keine Reduktion“ aufwiesen. • Anteil der Patienten, die eine Reduktion der Frequenz fokaler Anfälle von Baseline in den Kategorien >75%, 50-75%, <50% sowie „keine Reduktion“ aufwiesen. Dieser Endpunkt basiert auf der EMA Guideline “Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders”

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(CPMP/EWP/566/98 rev 1, 16 November 2000).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Exazerbation von Anfällen gegenüber Baseline (Kategorien +0-25% und +>25%). • Anteil der Patienten, die eine Reduktion der Frequenz fokaler Anfälle von Baseline in den Kategorien in Dezilen aufweisen, z.B. 90-100%, 80-90%, 70-80%, 60-70%, 50-60%, 40-50%, 30-40%, 20-30%, 10-20%, 0-10% und eine Zunahme von 0-10%, 10-20%, 20-30% sowie >30%. • Anteil der Patienten mit Anfallsfreiheit • Inzidenz von neuen Anfallstypen (z.B. Status epilepticus, Myoklonien, Absencen, sekundäre Generalisierung) • Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) • Patient Global Impression (PGI). • Anteil der anfallsfreien Tage
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	nein
7	Fallzahl	Geplant waren mind. 280 randomisierte Patienten (140 Patienten pro Arm), um mind. 250 auswertbare Patienten zu erhalten.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf den Ergebnissen der Studie 3065A1-205 für die Responder-Rate (33% für Retigabin 1200 mg/d, 16% für Placebo) berechnet. Bei einer Power von 85% sind 250 Patienten (125 pro Behandlungsgruppe) nötig, um bei einem Fehler 1. Art von 5% diesen Unterschied von 17% zu erkennen. Um 250 auswertbare Patienten (mit mind. einer eingenommenen Studienmedikation und einer Angabe zur Anfallshäufigkeit nach Medikationseinnahme) zu erreichen, war geplant, insgesamt 280 Patienten (140 pro Behandlungsgruppe) zu randomisieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	<p>1:1-Randomisierung</p> <p>Stratifizierung nach zwei Parametern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfallsfrequenz während der 28tägigen Baseline Phase: 4-8 versus >8 Anfälle • Nach geographischen Regionen: USA und Kanada versus Mexico und Südamerika
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierungsliste, es liegen keine weiteren Einzelheiten über die Erstellung der Randomisierungsliste vor.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Siehe oben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Die Prüfsubstanz und Placebo wurden dem Prüfarzt in gleich aussehenden Tabletten in drei 'Stärken'

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	ausgehändigt (siehe 11). Randomisierung erfolgte über IVRS (Interactive Voice Response System). Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
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?	Siehe auch 8a Bereitstellung der Randomisierungscodes durch den Sponsor, Zuteilung der Prüfmedikation durch den Prüfarzt
11	Verblindung	Die Behandlungscodes wurden durch ein zertifiziertes IVRS-Verfahren zugeordnet. Die Prüfsubstanz und Placebo wurden dem Prüfarzt zur Verfügung gestellt. Die Tabletten waren äusserlich gleich und lagen in drei verschiedenen Stärken in Blistern vor: 50, 100 und 300 mg Retigabin und entsprechend Placebo
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?	Durchgehend doppelblinde Durchführung. Sowohl Probanden als auch die Studienärzte waren durchgehend blind gegenüber der Behandlung, dies galt somit auch für diejenigen Personen, die die Zielgrößen beurteilten. Die Prüfarzte ordneten die durch das IVRS erhaltene Nummer einem Paket mit Prüfsubstanz zu.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für den Vergleich der prozentualen Änderung der Anfallshäufigkeit zwischen Retigabin 1200mg/d und Placebo wurde eine nichtparametrische stratifizierte Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt. Die Stratifizierung wurde nach der geographischen Region (Kanada/US vs. Mexico/Südamerika) und der Anfallshäufigkeit bei Baseline (\leq vs. $>$ 8) vorgenommen. Die abhängige Variable innerhalb jedes Stratum war der Rang der prozentualen Änderung; der standardisierte Rang der kontinuierlichen Anfallsrate bei Baseline geschachtet innerhalb der Strata ging als Kovariable ins Modell ein. Für den Vergleich der Responder-Raten zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden exakte Tests nach Fisher berechnet. Weitere Analysen der Responder-Raten wurden stratifiziert nach Region und Anfallshäufigkeit bei Baseline mit Hilfe von Cochran-Mantel-Hanszel Test (in Kombination mit Breslow-Day Test für Homogenität) durchgeführt. Die Analyse weiterer sekundärer Endpunkte erfolgte nach derselben Methodik wie die der primären Endpunkte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	nicht zutreffend												
-	Resultate													
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow Chart												
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	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PCB</th> <th>RET 1200mg/d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rando- misiert</td> <td>152</td> <td>154</td> </tr> <tr> <td>Tatsäch- lich Inter- vention erhalten</td> <td>152</td> <td>153</td> </tr> <tr> <td>Berück- sichtigt in Analyse des primären Zielkri- teriums</td> <td>ITT: 152 EMA-ITT: 137</td> <td>ITT: 153 EMA-ITT: 119</td> </tr> </tbody> </table>		PCB	RET 1200mg/d	Rando- misiert	152	154	Tatsäch- lich Inter- vention erhalten	152	153	Berück- sichtigt in Analyse des primären Zielkri- teriums	ITT: 152 EMA-ITT: 137	ITT: 153 EMA-ITT: 119
	PCB	RET 1200mg/d												
Rando- misiert	152	154												
Tatsäch- lich Inter- vention erhalten	152	153												
Berück- sichtigt in Analyse des primären Zielkri- teriums	ITT: 152 EMA-ITT: 137	ITT: 153 EMA-ITT: 119												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Retigabin-Gruppe nahm ein bereits randomisierter Patient keine Prüf-Medikation ein.												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde im November 2005 in die Studie eingeschlossen, der letzte Patient absolvierte seine letzte Visite im Januar 2008. Auf Wunsch konnten Patienten in die 303-Studie (offene Extensionsstudie) eingeschlossen werden.												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend												
a: nach CONSORT 2010.														

Abbildung 4-47(Anhang): Patienten Flow Chart für die Studie **VRX-RET-E22-301**



^a Ein Patient hat die Studie abgebrochen, nachdem er als „die Studie vollständig durchlaufen“ dokumentiert wurde.

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VRX-RET-E22-302

Publiziert als (³Brodie et al. 2010)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von 600 und 900 mg/d Retigabin im Vergleich zu Placebo, jeweils als Zusatztherapie zu 1-3 Antiepileptika bei fokalen Anfällen
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase 3</p> <p>1:1:1-Randomisierung</p> <p>Die insgesamt 27- bzw. 28wöchige Studie bestand aus folgenden Phasen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 8wöchige Screening- und Baseline-Phase 2. 4wöchige Titrationsphase (Aufdosierung) 3. 12wöchige Erhaltungsphase (stabile Dosierungen von Prüfmedikament und Basismedikation) 4. 4wöchige Übergangs-Phase, in der die Placebo-Patienten auf 1200mg/d aufdosiert wurden, <i>oder</i> 5. 3wöchige Ausschleich-Phase für die Patienten, die nicht an der offenen Nachverfolgungsstudie teilnehmen wollten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Frequenz des Monitorings der Nieren/Blasenfunktion wurde erhöht. Die Anzahl der Urinanalysen wurde erhöht und der Anzahl der klinischen Laboruntersuchungen angepasst. Der AUA (American Urology Association) Symptom Index wurde während der Behandlungsperiode erhöht. Zusätzliche Ultraschall-Untersuchungen des Restharns wurden eingeführt. • Die Bestimmung des Serum-Bicarbonatgehalts wurde zu den klinischen Standarduntersuchungen hinzugefügt und bei den Studienvisiten durchgeführt • Das Vorgehen der sukzessiven Analyse der Überlegenheit von 900 mg/Tag (300 mg 3 x täglich) gegen 600 mg/Tag (200 mg 3 x täglich) wurde genauer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>formuliert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsökonomische Daten wurden erhoben • Es wurden die zwei unterschiedlichen primären Endpunkte für die Behörden FDA und EMEA formuliert und genauer erklärt • Zwei zusätzliche sekundäre Endpunkte wurden aufgenommen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Bestimmung der Inzidenz neuer Anfallsformen (z.B. Status epilepticus, Myoclonien etc.) bei Patienten ohne Vorgeschichte mit diesen Anfallsformen 2. Untersuchung von Frequenzänderungen von Anfallsformen, deren Behandlung durch die Prüfsubstanz nicht intendiert war (z.B. Status epilepticus, Absencen, Myoklonien etc) <p>Amendment 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zahl der Studienzentren wurde erhöht • Der Prozess für die offene Extensionsstudie nach erfolgreicher Beendigung der Transitionsphase wurde genauer formuliert. • Auf Nachfrage von „Health Canada“ wurden die erhöhten ALT- und AST-Nachtestungsphasen genauer erklärt. • Messung der Körpertemperatur • Die Visite zur Genotypisierung wurde verschoben, um den Zentren mehr Flexibilität zu gewährleisten. • Es wurde genauer spezifiziert, dass Patienten und Angehörige bzgl. der Anfallsfrequenz vor Studieneinschluss (Vorbesuch 1) konsultiert werden sollten. • Die fokale Anfallsfrequenz wurde genauer formuliert. • Die primären und sekundären Endpunkte für die EMA Einreichung wurden genauer formuliert. <p>Amendment 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung eines Schwangerschaftstests mittels Urinprobe bei Frauen im gebärfähigen Alter unmittelbar vor Einschluß in die Randomisierung bei Visite 3
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von 18 bis 75 Jahren • Diagnose einer refraktären fokalen Epilepsie mit einfachen oder komplex-fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung (nach ILAE Definition) • Die refraktäre Epilepsie wurde folgendermaßen definiert: Bestehende Epilepsie seit mindestens 2 Jahren mit fokalen Anfällen, trotz der Behandlung mit mindestens 2 zugelassenen Antiepileptika entweder in Mono- oder Kombinationstherapie in adäquater Dosierung und ausreichender Dauer (nach Ermessen des Prüfarztes) • Die Patienten mussten während der letzten 10 Jahre entweder ein Elektroenzephalogramm (EEG), ein Video EEG oder eine MRT (Magnet-Resonanz-Tomographie)-Untersuchung des Gehirns gehabt haben, die die Diagnose einer fokalen Epilepsie bestätigte. Patienten konnten auch eingeschlossen werden, wenn diese Untersuchungen negativ ausgefallen waren, beim Patient jedoch in der klinischen Untersuchung eine fokale Epilepsie unter Ausschluß anderer Erkrankungen diagnostiziert wurde. • Dokumentierte Anfallsfrequenz über 28 Tage (4 Wochen) mit ≥ 4 fokalen Anfällen innerhalb von 8 Wochen vor der Baseline-Evaluierung. Die Patienten durften nicht mehr als 21 Tage anfallsfrei sein. Bei Patienten mit einfach fokalen Anfällen wurden nur Anfälle mit motorischen Entäußerungen gezählt. • Medikation der Patienten mit 1, 2 oder 3 etablierten AEDs mit stabiler Dosierung für mind. 1 Monat vor Beginn der Baseline Evaluierung • Patienten mit Vagus-Nerv-Stimulator konnten eingeschlossen werden, wenn der Eingriff mind. 6 Monate vor Studieneintritt vorgenommen worden war und wenn die technischen Einstellungen seit mind. 1 Monat vor Studieneintritt stabil waren. • Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine akzeptable Methode zur Verhütung verwenden und einen negativen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwangerschaftstest zu Beginn aufweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Meinung der Prüfarzte musste der Patient in der Lage sein, mündliche und schriftliche Anweisungen zu verstehen und sie zu befolgen. • Patient und gesetzlicher Betreuer konnten die Einverständniserklärung lesen, verstehen, unterschreiben und datieren. • Zum Zeitpunkt der Randomisierung musste folgende Vorgabe erfüllt sein: Dokumentation einer Anfallsfrequenz ≥ 4 innerhalb von 28 Tagen (4 Wochen) während der 8-wöchigen Baseline-Phase. Die Patienten durften nicht länger als 21 Tage anfallsfrei sein. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische oder psychiatrische Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes entweder die Gesundheit des Patienten beeinflussen oder seine Fähigkeit an der Studie teilzunehmen einschränken • Klinisch relevante Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung. Vitalzeichen, EKG, Echokardiogramm, Labortests oder akute Erkrankung/Infektionen in den letzten 7 Tagen vor der Screening-Visite. • Eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance < 50 mL/min • QT-Intervall von länger als 430 msec bei Männern oder 450 msec bei Frauen in einem einzigen EKG-Screening • Alkohol oder Drogen-Missbrauch innerhalb des letzten Jahres • Evidenz einer fortschreitenden ZNS-Erkrankung (z.B. Tumore, Multiple Sklerose etc) • Anamnese einer malignen Erkrankung innerhalb der letzten 2 Jahre mit der Ausnahme eines Basalioms. • Schwangerschaft oder Stillen • Teilnahme an jeglicher klinischer Studie während der zwei Monate vor der Screening-Visite • Vorgehende Behandlung mit Retigabin in einer anderen Studie • Behandlung mit Felbamat oder Vigabatrin in den vorangehenden 6 Monaten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten, die früher mit Felbamat oder Vigabatrin behandelt worden waren, musste eine Untersuchung ein normales Gesichtsfeld bestätigen • Pseudoanfälle oder psychogene Anfälle • Frühere primär generalisierte Anfälle • Anamnese von Anfallsclustern oder schwer voneinander abzugrenzenden Anfällen während der letzten 12 Monate vor Studienbeginn • Status epilepticus innerhalb der letzten 12 Monate. • Eine Behinderung, die der Compliance oder dem Berichten von Nebenwirkungen abträglich war. • Nach Meinung des Prüfarztes Unfähigkeit, die Studie zu beenden. • Überempfindlichkeit gegen eine der Komponenten der Prüfsubstanz <p>Zusätzliche Ausschlusskriterien zum Zeitpunkt der Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese von Anfallsclustern, schwer voneinander abzugrenzenden Anfällen oder Episoden eines Status epilepticus während der 8-wöchigen Baseline Phase • Durchschnittliches QT-Intervall von länger als 430 msec (Männer) oder 450 msec (Frauen) in den EKGs vor der Randomisierung • Positiver Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Zentrale Koordination durch Valeant.</p> <p>71 Studienzentren in Australien (5), Belgien (4), Frankreich (4), Deutschland (7), Ungarn (3), Israel (8), Polen (8), Russland (5), Südafrika (9), Spanien (6), UK (5) und USA (2)</p> <p>Durchführung zwischen Februar 2006 und April 2008</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>3 Behandlungsarme mit Placebo bzw. zwei verschiedenen Dosierungen von Retigabin (600mg/d / 900mg/d), Einnahme oral 3xtäglich.</p> <p>In der Aufdosierungsphase betrug für alle Patienten in der ersten Woche die Dosis 300mg/d (3x100mg/d), die wöchentlich um 150mg/d (3x50mg/d) gesteigert wurde, bis zum Erreichen der Zieldosis von 600 bzw. 900mg/d.</p> <p>Bei nicht tolerierten Nebenwirkungen musste die Studie abgebrochen werden. In der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nachfolgenden Erhaltungsphase mussten sowohl die Dosierungen der Prüfmedikation als auch der Basisedikation stabil gehalten werden.</p> <p>Nach der 12wöchigen Erhaltungsphase wurden entweder in einer 4wöchigen Übergangs-Phase die Placebopatienten und die 600mg/d-Patienten auf eine Dosis von 900mg/d Retigabin neu eingestellt (oder verblieben auf der Dosis von 900mg/d, wenn dies die ursprünglich randomisierte Zieldosis war) oder die Studienmedikation in einer 3wöchigen Ausschleichphase ausgeschlichen.</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>Primärer Endpunkt (FDA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer signifikanten Änderung in der gesamten Anfallsfrequenz innerhalb von 4 Wochen von der Baseline bis Ende der Doppelblind-Phase in Patienten, die mit 900mg/d Retigabin behandelt wurden. <p>Primärer Endpunkt (EMA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die mit 900 mg Retigabin behandelt wurden, bei denen eine $\geq 50\%$ Reduktion der Frequenz fokaler Anfälle innerhalb von 4 Wochen im Vergleich der Baseline zur Erhaltungsphase stattgefunden hat (verglichen zu Placebo) <p>“Key secondary endpoints”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FDA: Anteil der Patienten, die mit 900 mg Retigabin behandelt wurden, bei denen eine $\geq 50\%$ Reduktion der fokalen Anfallsfrequenz innerhalb von 4 Wochen im Vergleich der Baseline zur Erhaltungsphase stattgefunden hat (verglichen zu Placebo) • EMA: Nachweis einer signifikanten Änderung in der gesamten Anfallsfrequenz innerhalb von 4 Wochen im Vergleich der Baseline bis Ende der Doppelblind-Phase in Patienten, die mit 900mg/d Retigabin behandelt wurden. <p>Weitere sekundäre Endpunkte für EMEA und FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentzahl der Patienten mit Reduktion der Anfallsfrequenz im Vergleich zur Baseline innerhalb von 28 Tagen um 75-100%, 50-75%, 25-50%, <25% im Vergleich zu Patienten ohne jegliche Reduktion. Die Einteilung wurde im Protokoll spezifiziert.

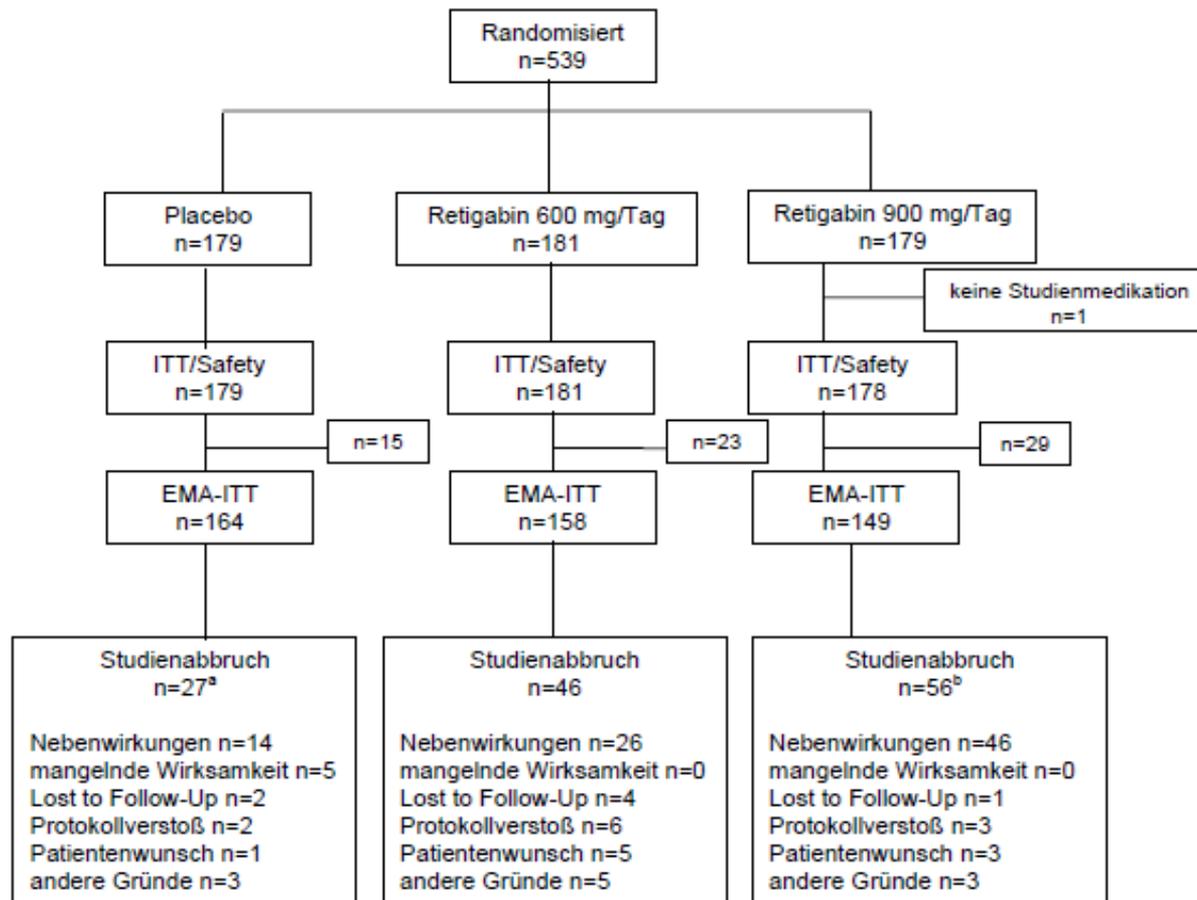
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Prozentzahl der Patienten mit Reduktion der Anfallsfrequenz im Vergleich zur Baseline innerhalb von 28 Tagen um >75%, 50-75%, <50% im Vergleich zu Patienten ohne jegliche Reduktion. Dieser Endpunkt basierte auf der EMA Leitlinie (Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders, CPMP/EWP/566/98 rev 1, 16 November 2000) • Prozentsatz der Patienten, die eine Verschlechterung der Anfallssituation im Vergleich zur Baseline innerhalb von 28 Tagen um +0-25% oder + >25% erfuhren • Prozentsatz der Patienten, die eine Reduktion der Anfallsfrequenz im Vergleich zur Baseline innerhalb von 28 Tagen erfuhren in Zehnerschritten (Dezilen) von 90-100%, 80-90%, 70-80%, 60-70%, 50-60%, 40-50%, 30-40%, 20-30%, 10-20%, 0-10% oder einen Anstieg von 0-10%, 10-20%, 20-30%, >30% • Prozentsatz der anfallsfreien Patienten • Inzidenz neuer Anfallsformen (e.g. Status epilepticus, Absencen, etc.) bei Patienten ohne entsprechende Vorgeschichte • Bestimmung des CGI • Bestimmung des PGI • Prozentsatz der anfallsfreien Tage
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein (siehe Amendments, nur klarere Definition)
7	Fallzahl	Geplant waren mind. 510 randomisierte Patienten (170 Patienten pro Arm), um mind. 452 auswertbare Patienten zu erhalten.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf den Ergebnissen der Studie 3065A1-205 für die Responder-Rate (32% für Retigabin 900 mg/d, 23% für Retigabin 600 mg/d und 16% für Placebo) berechnet. Bei einer Power von 85% sind 453 Patienten (151 pro Behandlungsgruppe) nötig, um bei einem Fehler 1. Art von 5% einen Unterschied von 16% in der Responder-Rate zu erkennen. Um 453 auswertbare Patienten (mit mind. einer eingenommenen Studienmedikation und einer Angabe zur Anfallshäufigkeit nach Medikationseinnahme) zu erreichen, war geplant, insgesamt 510 Patienten (170 pro Behandlungsgruppe) zu randomisieren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	1:1:1-Randomisierung. Stratifizierung nach: 1. Geographischen Regionen: Zentral-/Osteuropa versus 'Rest der Welt' 2. Zahl der Anfälle während der Baseline Phase: ≤8 versus >8 Die Analyse der prozentualen Änderung in der Gesamtanfallsfrequenz wurde zunächst nur nach den geographischen Regionen stratifiziert, anschließend stratifiziert nach der Anfallsfrequenz bei Baseline.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierungsliste, es liegen keine weiteren Einzelheiten über die Erstellung der Randomisierungsliste vor.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Siehe oben
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	Siehe oben. Separate Prüfsubstanz-Packungen wurden jedem Patienten ausgehändigt. Keine Information, ob Randomisierung per Fax oder Telefon erfolgte. Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
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?	Randomisierung und Zuteilung der Patienten zu den Gruppen durch den Sponsor (Valeant Pharmaceuticals). Prüfärzte nahmen die Patienten in die Studie auf.
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?	Durchgehend doppelblinde Durchführung. Sowohl Probanden als auch die Studienärzte waren durchgehend blind gegenüber der Behandlung, dies galt somit auch für diejenigen Personen, die die Zielgrößen beurteilten. Die Prüfärzte ordneten die durch das IBVRS erhaltene Nummer einem Paket mit Prüfsubstanz zu.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Vergleiche der prozentualen Änderung der Anfallshäufigkeit zwischen den Retigabingruppen und Placebo wurde eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																
		<p>nichtparametrische stratifizierte Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt. Die Stratifizierung wurde nach der geographischen Region (Zentral-/Osteuropa vs. Rest) und der Anfallshäufigkeit bei Baseline (\leq vs. $>$ 8) vorgenommen. Die abhängige Variable innerhalb jedes Stratums war der Rang der prozentualen Änderung; der standardisierte Rang der kontinuierlichen Anfallsrate bei Baseline geschachtet innerhalb der Strata ging als Kovariable ins Modell ein.</p> <p>Für die Vergleiche der Responder-Raten zwischen den Retigabingruppen und Placebo wurden exakte Tests nach Fisher berechnet. Weitere Analysen der Responder-Raten wurden stratifiziert nach Region und Anfallshäufigkeit bei Baseline mit Hilfe von Cochran-Mantel-Hanszel Test (in Kombination mit Breslow-Day Test für Homogenität) durchgeführt.</p> <p>Die Analyse weiterer sekundärer Endpunkte erfolgte nach derselben Methodik wie die der primären Endpunkte.</p>																
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	nicht zutreffend																
-	Resultate																	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow Chart																
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>Angaben aus Tab. 4-14ff</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PCB</th> <th>RET 600mg/d</th> <th>RET 900mg/d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>179</td> <td>181</td> <td>179</td> </tr> <tr> <td>Tatsächlich Intervention erhalten</td> <td>179</td> <td>181</td> <td>178</td> </tr> <tr> <td>Berücksichtigt in Analyse des primären Zielkriteriums</td> <td>ITT 179 EMA-ITT: 164</td> <td>ITT 181 EMA-ITT: 158</td> <td>ITT 178 EMA-ITT: 149</td> </tr> </tbody> </table>		PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d	Randomisiert	179	181	179	Tatsächlich Intervention erhalten	179	181	178	Berücksichtigt in Analyse des primären Zielkriteriums	ITT 179 EMA-ITT: 164	ITT 181 EMA-ITT: 158	ITT 178 EMA-ITT: 149
	PCB	RET 600mg/d	RET 900mg/d															
Randomisiert	179	181	179															
Tatsächlich Intervention erhalten	179	181	178															
Berücksichtigt in Analyse des primären Zielkriteriums	ITT 179 EMA-ITT: 164	ITT 181 EMA-ITT: 158	ITT 178 EMA-ITT: 149															
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>In der Retigabin-900mg-Gruppe nahm ein Patient keine Prüfmedikation ein.</p> <p>Ein Patient in der Placebo-Gruppe hat die Studie abgebrochen, nachdem er jedoch als die Behandlung vollständig durchlaufen gewertet worden war (daher sowohl als Abbrecher als auch als Completer gewertet)</p> <p>Ein Patient in der Retigabin 900mg-Gruppe</p>																

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hat die Studie während der Transitionsphase abgebrochen und wurde nicht in der Tabelle inkludiert.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde im Februar 2006 in die Studie eingeschlossen, der letzte Patient absolvierte seine letzte Visite im April 2008. Patienten, die dies wünschten, konnten in die 304-Studie (offene Extensionsstudie) eingeschlossen werden.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010.		

Abbildung 4-48 (Anhang): Patienten Flow Chart für die Studie VRX-RET-E22-302



^a Ein Patient hat die Studie abgebrochen, nachdem er als „die Studie vollständig durchlaufen“ dokumentiert wurde.

^b Ein Patient hat die Studie während der Transitionsphase abgebrochen und wurde nicht in die Darstellung inkludiert.

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Lacosamid-Studie SP-667 (nicht gelistet in Clinicaltrials.gov)

Auf Publikation: (⁴Ben-Menachem et al. 2007) zurückgegriffen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lacosamid 200, 400 und 600 mg/d als Zusatztherapie zu 1-2 Antiepileptika für Patienten mit unkontrollierten fokalen Anfällen mit oder ohne zusätzlicher Vagus-Nerv-Stimulation. Sekundäres Ziel war, die Untersuchung einer potenziellen Dosis-Wirkungs-Beziehung bzgl. Sicherheit und Verträglichkeit und Steady-State-Plasma-Konzentrationen von Lacosamid und Antiepileptika-Komedikationen und mögliche Wechselwirkungen zu untersuchen. Eine Hypothese ist nicht explizit genannt.
-	Methoden	
3	Studiendesign	Multizentrische, multinationale, doppelblinde, placebokontrollierte randomisierte Dosisfindungsstudie. Lacosamid wurde als Zusatztherapie zu 1-2 Antiepileptika gegeben.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	1:1:1-Randomisierung für Parallelgruppen. Keine Angaben zu Stratifizierung (z.B. nach Studienzentren). Die insgesamt 28- bzw. 29wöchige Studie bestand aus folgenden Phasen: 1. 8wöchige Screening- und Baseline-Phase 2. 6wöchige Titrationsphase (Aufdosierung) 3. 12wöchige Erhaltungsphase (stabile Dosierungen von Prüfmedikament und Basismedikation) 4. 2wöchige Übergangs-Phase, in der alle Patienten auf 200mg/d Lacosamid eingestellt wurden, <i>oder</i> 3wöchige Ausschleich-Phase für die Patienten, die nicht an der offenen Nachverfolgungsstudie teilnehmen wollten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	In der Publikation sind keine Amendments aufgelistet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen von 18-65 Jahren • Diagnose einer fokalen Epilepsie mit einfach- oder komplex-fokalen Anfällen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit oder ohne sekundäre Generalisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • EEG und MRT/CT, vereinbar mit der Diagnose, mussten vorliegen. • Kein Anhalt für progrediente zerebrale Läsion oder progressive Enzephalopathie. • Seit mindestens 2 Jahren Anfälle trotz Therapie mit mindestens 2 Antiepileptika. • Während 8-wöchiger Baseline-Phase mussten die Patienten durchschnittlich mindestens 4 fokale Anfälle pro 28 Tage und dabei keine anfallsfreie Periode länger als 21 Tage aufweisen. • Stabile Dosis von 1 oder 2 Antiepileptika mit oder ohne Vagus-Nerv-Stimulation in den letzten 4 Wochen vor und während der Baseline-Phase. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnahme in den letzten 2 Monaten • Bisher schon Einnahme von Lacosamid (z.B. in Studie) • Schwangerschaft / Stillen / gebärfähiges Alter ohne adäquate Verhütungsmethode. • Anamnese von klinisch relevanten kardiovaskulären, pulmonalen, hepatischen, renalen, gastrointestinalen, hämatologischen endokrinen oder metabolischen Erkrankungen in den letzten 2 Jahren. • Klinisch relevante Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung. Vitalzeichen, EKG, Echokardiogramm, Labortests oder akute Erkrankung in den letzten 7 Tagen vor der Screening-Visite. • Mehr als 3 Schläge einer ventrikulären Tachykardie im Langzeit-EKG vor Studienbeginn. • Anamnese einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in den letzten 2 Jahren • Jedwede medizinische oder psychiatrische Erkrankung, die die Gesundheit des Patienten gefährden oder die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnte. • Leberfunktionstests oder Serum-Kreatinin mindestens doppelt gegenüber der Norm erhöht. • Diastolischer Blutdruck im Sitzen <

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>60mm Hg oder > 105 mm Hg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ruhepuls <45/min oder >110/min • Bestätigte Auffälligkeit im EKG einschließlich verlängertem QT-Intervall (definiert als mindestens 450 msec bei Männern und mindestens 470 msec bei Frauen) • Anamnese einer schweren anaphylaktischen Reaktion oder schweren Blutauffälligkeit • Nicht-epileptische oder psychogene Anfälle • Anfallshäufungen während der 8-wöchigen Baseline-Phase • Anamnese von primär generalisierten Anfällen • Anamnese eines Status Epilepticus in den letzten 12 Monaten • Begleitende oder frühere Therapie mit Felbamate in den letzten 6 Monaten, begleitende Behandlung mit Vigabatrin • Jegliche andere klinisch relevante Erkrankung oder operationspflichtige Erkrankung. • Zurückliegende chronische Einnahme von nicht-antiepileptischer Medikation, die mit der Absorption, Verteilung, Metabolismus oder Exkretion interagieren könnte. • Behandlungen in den letzten 4 Wochen, die das ZNS beeinflussen, außer Antiepileptika
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Zentrale Koordination durch SchwarzPharma, 68 Studienzentren in Europa (Deutschland, Ungarn, Litauen, Polen, Schweden, Schweiz, England) und USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>4 Behandlungsarme mit Placebo bzw. drei verschiedenen Dosierungen von Lacosamid (200mg/d / 400mg/d / 600mg/d), Einnahme oral 2xtäglich.</p> <p>In der Aufdosierungsphase betrug für alle Verum-Patienten in der 600mg/d-Dosisgruppe in der ersten Woche die Dosis 100mg/d (2x50mg/d), die wöchentlich um 100mg/d (2x50mg/d) gesteigert wurde, bis zum Erreichen der Zieldosis von 600 bzw. 400mg/d bzw. 200mg/d. In der 200- und 400mg/d-Dosisgruppe erhielten die Patienten in den ersten 4 bzw. 2 Wochen zunächst Placebo, ehe sie in der gleichen Geschwindigkeit aufdosiert wurden.</p>

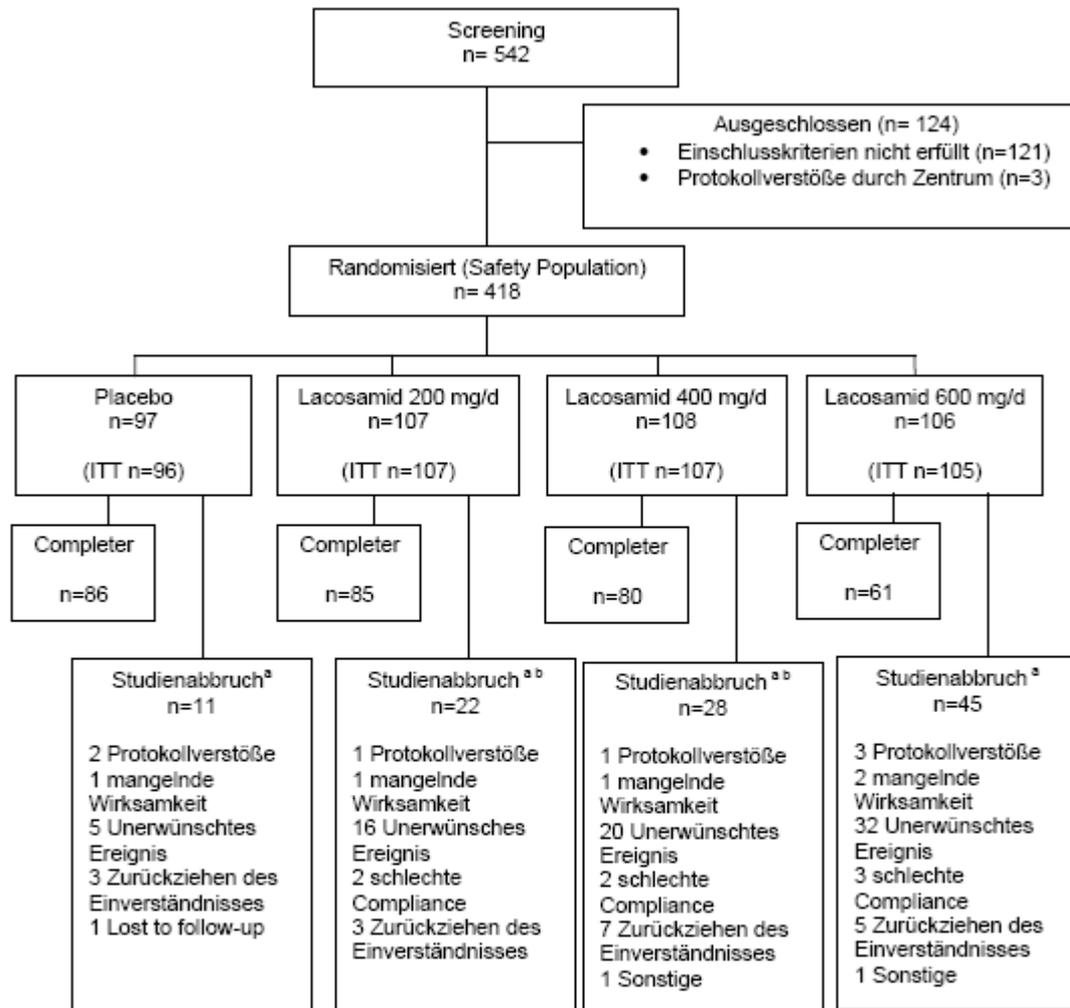
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei nicht tolerierten Nebenwirkungen konnte am Ende der Totrationsphase einmalig die Zieldosis um 100mg/d reduziert werden; bei einer weiter anhaltenden Unverträglichkeit musste die Studie abgebrochen werden. In der nachfolgenden Erhaltungsphase mussten sowohl die Dosierungen der Prüfmedikation als auch der Basisedikation stabil gehalten werden.</p> <p>Nach der 12wöchigen Erhaltungsphase wurden entweder in einer 2wöchigen Übergangs-Phase die Patienten auf eine Dosis von 200mg/d Lacosamid neu eingestellt oder die Studienmedikation in einer 3wöchigen Ausschleichphase ausgeschlichen.</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 Wirksamkeits-Variablen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tage im Vergleich der Baseline- zur Doppelblindphase. 2. Responder-Rate, definiert als eine Abnahme der Anfallsfrequenz von mindestens 50% im Vergleich der Baseline- zur Erhaltungsphase. <p>Für Patienten, die vor der Erhaltungsphase aus der Studie ausschieden, wurden die Wirksamkeitsdaten aus der Aufdosierungsphase fortgeschrieben.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeits-Variablen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz • Erreichen von Anfallsfreiheit • Anteil anfallsfreier Tage • Clinical Global Impression of Change (CGIC) score • Quality of Life in Epilepsy (QoLIE-31) Questionnaire Score. <p>Weitere über die in der Publikation (⁴Ben-Menachem et al. 2007) genannten sekundäre Endpunkte konnten nicht ermittelt werden, da diese Studie nicht in einem Studienregister gelistet ist.</p> <p>Die Patienten führten ein Anfallstagebuch, in das sie und ihre Angehörigen/ Lebenspartner/ Betreuer Eintragungen vornahmen.</p> <p>Der CGIC wurde für jeden Patienten vom gleichen Prüfarzt ausgefüllt und erhob Änderungen des klinischen Status, der Anfallsfrequenz und –intensität, das Auftreten von Nebenwirkungen und den funktionellen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Status allgemein. QoLIE-31 ist ein gut validiertes Instrument zur Erhebung der Lebensqualität (zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nur in USA und UK validiert, daher nur dort eingesetzt)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Information verfügbar
7	Fallzahl	Pro Arm zwischen 97 und 108 Patienten
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Patientenzahl von 100 pro Behandlungsarm wurde für notwendig erachtet, um von der Baseline zur Erhaltungsphase einen signifikanten Unterschied zwischen Lacosamid und Placebo bzgl. Anfallsfrequenz und Responder-Rate mit einer Power von 90% und einem zweiseitigen Test bei einem Signifikanz-Niveau von 5% nachzuweisen. Die Studie war darauf ausgelegt, einen Wirksamkeitsunterschied von 19% (Reduktion der Anfallsfrequenz) über Placebo bei einer Standardabweichung von 0,45 zu detektieren. Für die 50%-Responder-Rate war die Studie gepowert für die Annahme von Responder-Raten von 12% für Placebo und 32% für Lacosamid.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Information verfügbar
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	1:1:1-Randomisierung.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Information verfügbar
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Information verfügbar
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 Information verfügbar
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?	Randomisierung und Zuteilung der Patienten zu den Gruppen durch den Sponsor (Pharma). Prüfarzte nahmen die Patienten in die Studie auf.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	Durchgehend doppelblinde Durchführung, d.h. sowohl die Patienten als auch die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																				
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Prüfärzte (die die Efficacy assessments vornahmen) waren während der gesamten Studie blind. Es liegen keine Informationen darüber vor, wie die Verblindung vorgenommen wurde.																				
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant																				
12	Statistische Methoden																					
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage in der Erhaltungsphase im Vergleich zu Baseline wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Effekten für die Behandlungsgruppe und die Region analysiert. Die Anfallshäufigkeit in der Erhaltungsphase wurde log-transformiert als abhängige Variable modelliert; als Kovariable wurde die ebenfalls log-transformierte mittlere Anfallshäufigkeit während der Baseline-Periode in das Modell aufgenommen. Die 50%-Responder-Raten zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen und Placebo wurden durch logistische Regressionsmodelle mit den Kovariablen Behandlung und Region untersucht. Das Testen der Hypothesen folgte einer „Closed Testing“-Prozedur, weshalb keine Adjustierung des Fehlers 1. Art für das Testen der beiden primären Endpunkte nötig war.																				
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	nicht zutreffend																				
-	Resultate																					
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow Chart																				
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	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PCB</th> <th>LCM 200mg/d</th> <th>LCM 400mg/d</th> <th>LCM 600mg/d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td colspan="4">421 (keine Daten differenziert nach Behandlungsarm angegeben)</td> </tr> <tr> <td>Tatsächlich Intervention erhalten</td> <td colspan="4">421 (keine Daten differenziert nach Behandlungsarm angegeben)</td> </tr> <tr> <td>Berücksichtigt in Analyse des primären Zielkriteriums</td> <td>96</td> <td>107</td> <td>107</td> <td>105</td> </tr> </tbody> </table>		PCB	LCM 200mg/d	LCM 400mg/d	LCM 600mg/d	Randomisiert	421 (keine Daten differenziert nach Behandlungsarm angegeben)				Tatsächlich Intervention erhalten	421 (keine Daten differenziert nach Behandlungsarm angegeben)				Berücksichtigt in Analyse des primären Zielkriteriums	96	107	107	105
	PCB	LCM 200mg/d	LCM 400mg/d	LCM 600mg/d																		
Randomisiert	421 (keine Daten differenziert nach Behandlungsarm angegeben)																					
Tatsächlich Intervention erhalten	421 (keine Daten differenziert nach Behandlungsarm angegeben)																					
Berücksichtigt in Analyse des primären Zielkriteriums	96	107	107	105																		
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 421 randomisierten Patienten, die sämtlich mindestens einmal Medikation erhielten, wurden 3 Patienten von der Safety																				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Population ausgeschlossen, da es bei einer Überprüfung Hinweise auf Protokollverletzungen im Prüfzentrum gab → 418 Patienten gingen in die Safety-Analyse ein. Weitere 3 Patienten hatten keine Wirksamkeitserhebungen, sodass 415 Patienten in die Wirksamkeitsanalyse eingingen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen Februar 2002 und Mai 2004 durchgeführt. Patienten, die dies wünschten, konnten in eine offene Extensionsstudie eingeschlossen werden.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010.		

Abbildung 4-49 (Anhang): Patienten Flow Chart für die Studie SP-667



^a Ggf. mehrere Gründe für Studienabbruch pro Patient angegeben.

^b In der Lacosamide 200 mg/d Gruppe waren 6 Patienten noch auf Placebo (in Titrationsphase), als das unerwünschte Ereignis auftrat, ebenso 3 Patienten in der 400 mg/d Gruppe.

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Lacosamid-Studie SP-755 (NCT00220415)

Publikation in (⁶Halász et al. 2009)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von 200 bzw. 400 mg/Tag Lacosamid im Vergleich zu Placebo, jeweils als Zusatztherapie bei unkontrollierten fokalen Anfällen zu 1-3 etablierten Antiepileptika (Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin, Topiramamat, Levetiracetam, Oxcarbazapin, Clonazepam, Phenytoin).
-	Methoden	
3	Studiendesign	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	1:1:1 Randomisierung zu einem der drei Behandlungsarme. Die insgesamt 26wöchige Studie bestand aus folgenden Phasen: 1. 8wöchige Screening- und Baseline-Phase 2. 4wöchige Phase mit forcierter Titration (Aufdosierung) 3. 12wöchige Erhaltungsphase (stabile Dosierungen von Prüfmedikament und Basismedikation) 4. 2wöchige Übergangs-Phase, in der alle Patienten auf 200mg/d Lacosamid eingestellt wurden <i>oder</i> 2wöchige Ausschleich-Phase für die Patienten, die nicht an der offenen Nachverfolgungsstudie teilnehmen wollten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendments werden bei (⁶ Halász et al. 2009) erwähnt, jedoch weder deren Anzahl noch entsprechende Begründungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von 16-70 Jahren • Diagnose einer fokalen Epilepsie mit oder ohne sekundäre Generalisierung gemäß ILAE-Definition (1981) • Vorliegen einer Elektroenzephalographie (EEG) Untersuchung und Magnetresonanztomographie (MRI) oder Computertomographie (CT) Scan, deren Ergebnisse mit der Diagnose in Einklang stehen sowie fehlende Hinweise auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>progressive strukturelle Läsionen im Zentralnervensystem (ZNS) oder progressive Enzephalopathie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fokale Anfälle während mindestens 2 vorangegangenen Jahren trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 AEDs • Anfallsfrequenz von durchschnittlich ≥ 4 fokalen Anfällen während 28 Tagen, ohne anfallsfreie Phasen für > 21 aufeinanderfolgende Tage, sowohl in den 8 Wochen vor Studieneinschluss als auch während der 8wöchigen Baseline-Phase • 1-3 begleitende Antiepileptika mit stabiler Dosis, mit oder ohne VagusNervStimulator, seit mindestens 1 Monat vor Studieneinschluss und während der Baseline-Phase <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen im gebärfähigen Alter ohne akzeptable Verhütungsmethode • Frühere Einnahme von Lacosamid oder Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten 2 Monate • Anamnese von chronischem Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch; eine Erkrankung, die die Gesundheit des Patienten oder seine Fähigkeit zur Studienteilnahme gefährden könnte • Leberfunktionstests mit mindestens 2-fachem Überschreiten des oberen Normwertes; Kreatininclearance < 50 ml/min; diastolischer Blutdruck < 50 mm Hg oder > 105 mm Hg oder Herzfrequenz < 50 oder > 110 Schläge/Minute nach 3 minütigem Sitzen; Herzfrequenz im EKG < 50 oder > 110 Schläge/Minute; bestätigte klinisch signifikante EKG-Veränderung • Anamnese einer schweren anaphylaktischen Reaktion oder schwerwiegender Blutbildveränderungen • Nichtepileptische Ereignisse, einschließlich psychogener Anfälle • Anfallshäufung (d.h. Episoden mit ≤ 30 minütiger Dauer, in denen Anfälle mit einer Frequenz auftreten, die die Feststellung von Beginn und das Ende des einzelnen Anfalls nicht ermöglicht) während der 8-wöchigen Phase vor Studienbeginn oder während der Baseline-Phase • Anamnese von primär generalisierten Anfällen, Anamnese eines Status epilepticus in den letzten 12 Monaten,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Begleit- oder Vormedikation mit Felbamat oder Vigabatrin-Behandlung in den letzten 6 Monate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche andere klinisch signifikante Erkrankung oder chronische Einnahme von nicht-AED Medikamenten, die mit der Resorption, Verteilung, Metabolisierung oder Ausscheidung des Studienmedikaments interagieren könnte; • Regelmäßige Einnahme eines der folgenden Medikamente, die das ZNS beeinflussen: Neuroleptika, Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer • Barbiturate (außer als begleitende antikonvulsive Medikation) oder Anästhetika in den 4 Wochen vor Studieneinschluss
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	75 Studienzentren in 13 Ländern in Europa und Russland.
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>3 Behandlungsarme mit Placebo bzw. zwei verschiedenen Dosierungen von Lacosamid (200 mg/Tag und 400 mg/Tag), Einnahme oral 2xtäglich.</p> <p>In der 4wöchigen Aufdosierungsphase betrug für alle Patienten in der 400mg/d-Dosisgruppe in der ersten Woche die Dosis 100mg/d (2x50mg/d), die wöchentlich um 100mg/d (2x50mg/d) gesteigert wurde, bis zum Erreichen der Zieldosis. In der 200mg/d-Dosisgruppe erhielten die Patienten in den ersten beiden Wochen zunächst Placebo, ehe sie in der gleichen Geschwindigkeit aufdosiert wurden.</p> <p>Bei nicht tolerierten Nebenwirkungen konnte am Ende der Titrationsphase einmalig die Zieldosis um 100mg/d reduziert werden; bei einer weiter anhaltenden Unverträglichkeit musste die Studie abgebrochen werden. In der nachfolgenden Erhaltungsphase mussten sowohl die Dosierungen der Prüfmedikation als auch der Basismedikation stabil gehalten werden.</p> <p>Nach der 12wöchigen Erhaltungsphase wurden entweder in einer 2wöchigen Übergangs-Phase die Patienten auf eine Dosis von 200mg/d Lacosamid neu eingestellt oder die Studienmedikation in einer 2wöchigen Taper-Phase ausgeschlichen.</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	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Anfallshäufigkeit während 28 Tagen von Baseline bis zur Erhaltungsphase;

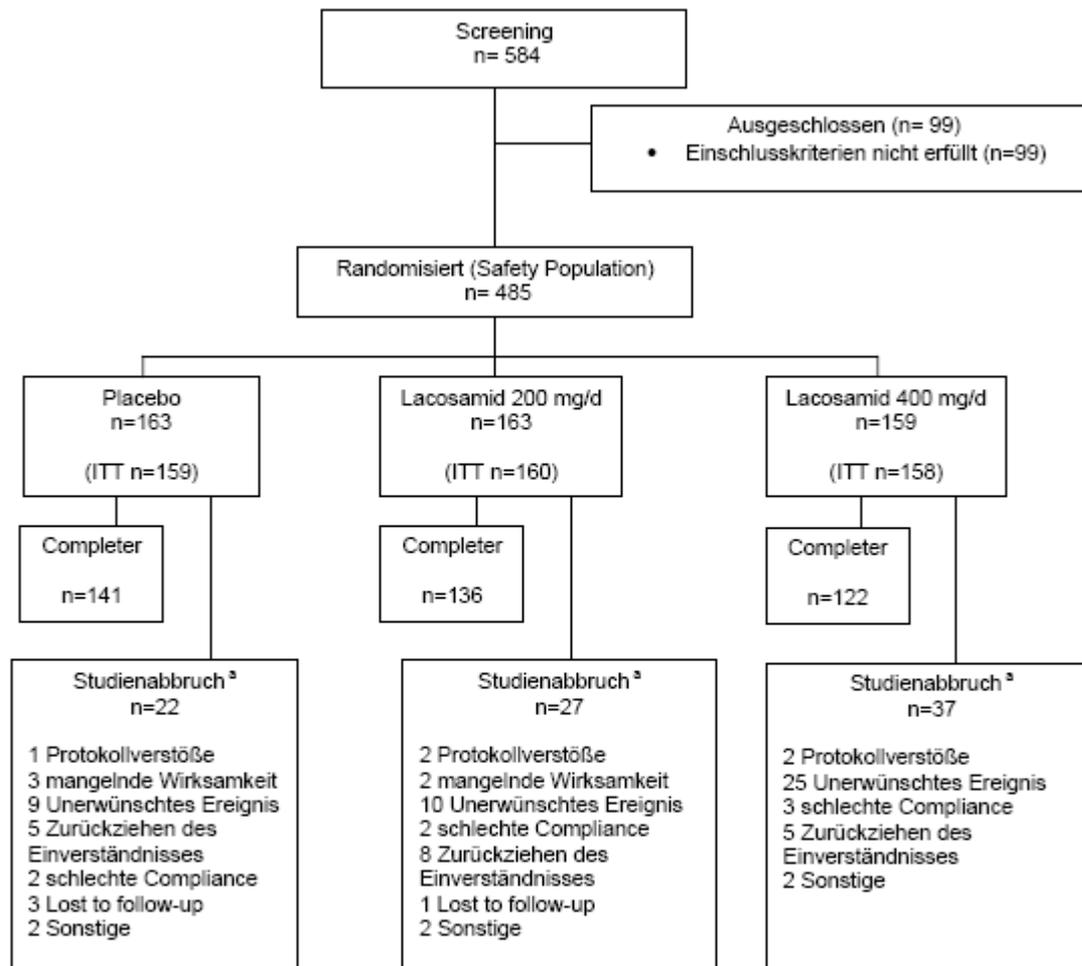
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> 50% Responderrate (definiert als Anteil der Patienten mit einer mind. 50% Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle während 28 Tagen von Baseline bis zur Erhaltungsphase). Sekundär: <ul style="list-style-type: none"> Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit während 28 Tagen von Baseline bis zur Erhaltungsphase Anzahl und Anteil der Patienten mit Anfallsfreiheit während der Erhaltungsphase, die diese Phase abgeschlossen haben Anteil anfallsfreier Tage während der Erhaltungsphase bei Patienten, die in die Erhaltungsphase eingetreten waren Keine Details zu weiteren Zielkriterien in (⁶ Halász et al. 2009), Clinicaltrials.gov und clinicalstudyresults.org
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben.
7	Fallzahl	Pro Arm sollten 154 Patienten auswertbar sein.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für den Vergleich in der Änderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage von der Baseline-Phase zur Erhaltungsphase wurde eine Effektgröße von 0,371 angenommen (aus Studie SP-667). Diese Effektgröße ergab sich aus einem Unterschied von -0,286 (Lacosamid - Placebo) und einer gemeinsamen Standardabweichung von 0,77 auf einer log-transformierten Skala. Der Unterschied von -0,286 entspricht einer ca. 25%igen Reduktion gegenüber Placebo nach Exposition. Basierend auf dieser Effektgröße und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% sind bei einer Power von 90% insgesamt 452 auswertbare Patienten nötig. Für den Vergleich der 50% Responder-Raten ergibt sich bei 154 Patienten pro Gruppe (mit angenommenen Raten von 24% bzw 39,5% für Placebo bzw Lacosamid, Studie SP-667) bei einem Signifikanzniveau von 5% eine Power von ca. 80%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Patienten wurden 1:1:1 einem der drei Behandlungsarme zugeteilt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein interaktives Interactive Voice Response System (IVRS) wurde für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zufallsverteilung der Patienten verwendet, basierend auf einem zuvor festgelegten computergenerierten Schema („pseudo-random number generator“).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Siehe oben. Keine Angaben über Blockrandomisierung oder Stratifizierung in der Publikation und den Studienregistereinträgen.
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	Randomisierung siehe oben. Die Methode zur Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde nicht berichtet.
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?	Siehe oben. Basierend auf der vom pharmazeutischen Unternehmer bereitgestellten randomisierungsliste führten die Prüfarzte die Randomisierung (IVRS) durch.
11	Verblindung	Doppelblind. Placebo als weiße Filmtabletten in identischer Größe und Farbe wie die Lacosamid-Tabletten .
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?	Durchgehend doppelblinde Durchführung, d.h. sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte (die die Efficacy assessments vornahmen) waren während der gesamten Studie blind. Keine weiteren Informationen verfügbar.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage in der Erhaltungsphase im Vergleich zu Baseline wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Effekten für die Behandlungsgruppe und die Region (gepoolter Zentrumseffekt) analysiert. Die Anfallshäufigkeit in der Erhaltungsphase wurde log-transformiert als abhängige Variable modelliert; als Kovariable wurde die ebenfalls log-transformierte mittlere Anfallshäufigkeit während der Baseline-Periode in das Modell aufgenommen. Die 50%-Responder-Raten zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen und Placebo wurden durch logistische Regressionsmodelle mit den Kovariablen Behandlung und Region (gepoolter Zentrumseffekt) untersucht. Das Testen der Hypothesen folgte einer „Closed Testing“-Prozedur, weshalb keine Adjustierung des Fehlers 1. Art für das Testen der beiden primären Endpunkte nötig war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen	nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																
	und adjustierte Analysen																	
-	Resultate																	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow Chart																
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	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PCB</th> <th>Lacosamid 200mg/d</th> <th>Lacosamid 400mg/d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td colspan="3">485</td> </tr> <tr> <td>Tatsächlich Intervention erhalten</td> <td colspan="3">485</td> </tr> <tr> <td>ITT-Population</td> <td>159</td> <td>160</td> <td>158</td> </tr> </tbody> </table>		PCB	Lacosamid 200mg/d	Lacosamid 400mg/d	Randomisiert	485			Tatsächlich Intervention erhalten	485			ITT-Population	159	160	158
	PCB	Lacosamid 200mg/d	Lacosamid 400mg/d															
Randomisiert	485																	
Tatsächlich Intervention erhalten	485																	
ITT-Population	159	160	158															
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	485 Patienten haben Studienmedikation erhalten, jedoch gingen insgesamt 8 Patienten nicht in die ITT-Population ein, weil sie in der Behandlungsphase keine Erhebung der Anfälle aufgezeichnet hatten. Daher umfasst die ITT-Population 159+160+158=477 Patienten.																
14	Aufnahme / Rekrutierung																	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juni 2004 – Januar 2006. Patienten, die dies wünschten und die Einschlusskriterien erfüllten, konnten in die SP774; NCT00515619-Studie (offene Extensionsstudie) eingeschlossen werden.																
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend																
a: nach CONSORT 2010.																		

Abbildung 4-50 (Anhang): Patienten Flow Chart für die Studie SP755; NCT00220415



^a Ggf. mehrere Gründe für Studienabbruch pro Patient angegeben.

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SP754; NCT00136019

Publikation in (⁵Chung et al. 2010)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von 400 bzw. 600 mg/Tag Lacosamid im Vergleich zu Placebo, jeweils als Zusatztherapie bei unkontrollierten fokalen Anfällen zu 1-3 Antiepileptika
-	Methoden	
3	Studiendesign	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	1:2:1 Randomisierung zu Placebo, 400 oder 600 mg/Tag Lacosamid. Die insgesamt 28- bzw. 29wöchige Studie bestand aus folgenden Phasen: 1. 8wöchige Screening- und Baseline-Phase 2. 6wöchige Phase mit forcierter Titration (Aufdosierung) 3. 12wöchige Erhaltungsphase (stabile Dosierungen von Prüfmedikament und Basismedikation) 4. 2wöchige Übergangs-Phase, in der alle Patienten auf 200mg/d Lacosamid eingestellt wurden <i>oder</i> 3wöchige Ausschleich-Phase für die Patienten, die nicht an der offenen Nachverfolgungsstudie teilnehmen wollten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendments werden bei Chung et al. 2010 erwähnt, jedoch weder deren Anzahl noch entsprechende Begründungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von 16-70 Jahren • Diagnose einer fokalen Epilepsie mit oder ohne sekundäre Generalisierung gemäß ILAE-Definition (1981); • Vorliegen einer Elektroenzephalographie (EEG) Untersuchung und Magnetresonanzbildgebung (MRI) oder Computertomographie (CT) , deren Ergebnisse mit der Diagnose in Einklang stehen • Fokale Anfälle während mindestens 2 vorangegangenen Jahren trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 AEDs (gleichzeitig oder nacheinander)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anfallsfrequenz von ≥ 4 fokalen Anfällen während 28 Tagen, ohne anfallsfreie Phasen für > 21 Tage, sowohl in den 8 Wochen vor Baseline als auch während der 8-wöchigen Baseline-Phase • 1-3 begleitende Antiepileptika mit stabiler Dosis, mit oder ohne VagusNervStimulation, seit mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss und während der Baseline-Phase <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen, sowie Frauen im gebärfähigen Alter ohne akzeptable Verhütungsmethode • Frühere Einnahme von Lacosamid oder Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten 2 Monate • Anamnese von chronischem Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch; eine Erkrankung, die die Gesundheit des Patienten oder seine Fähigkeit zur Studienteilnahme gefährden könnte • Leberfunktionstests mit mindestens 2-fachem Überschreiten des oberen Normwertes; Kreatininclearance <50 ml/min; diastolischer Blutdruck <50 mm Hg oder >105 mm Hg oder Herzfrequenz <50 oder >110 Schläge/Minute nach 3-minütigem Sitzen; Herzfrequenz im EKG <50 oder >110 Schläge/Minute; bestätigte klinisch signifikante EKG-Veränderung • Anamnese einer schweren anaphylaktischen Reaktion oder schwerwiegender Blutbildveränderungen • Nicht-epileptische Ereignisse, einschließlich psychogener Anfälle • Anfallshäufung während der 8-wöchigen Phase vor Studienbeginn oder während der Baseline-Phase • Anamnese von primär generalisierten Anfällen, Anamnese eines Status epilepticus in den letzten 12 Monaten • Begleit- oder Vormedikation mit Felbamat oder Vigabatrin-Behandlung in den letzten 6 Monaten • Jegliche andere klinisch signifikante Erkrankung oder chronische Einnahme von nicht-AED Medikamenten, die mit der Resorption, Verteilung, Metabolisierung oder Ausscheidung des Studienmedikaments interagieren könnte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="910 282 1389 510">Regelmäßige Einnahme eines der folgenden Medikamente, die das ZNS beeinflussen: Neuroleptika, Monoaminoxidase (MAO) Hemmer, Barbiturate (außer als begleitende antikonvulsive Medikation) oder Anästhetika in den 4 Wochen vor Studieneinschluss

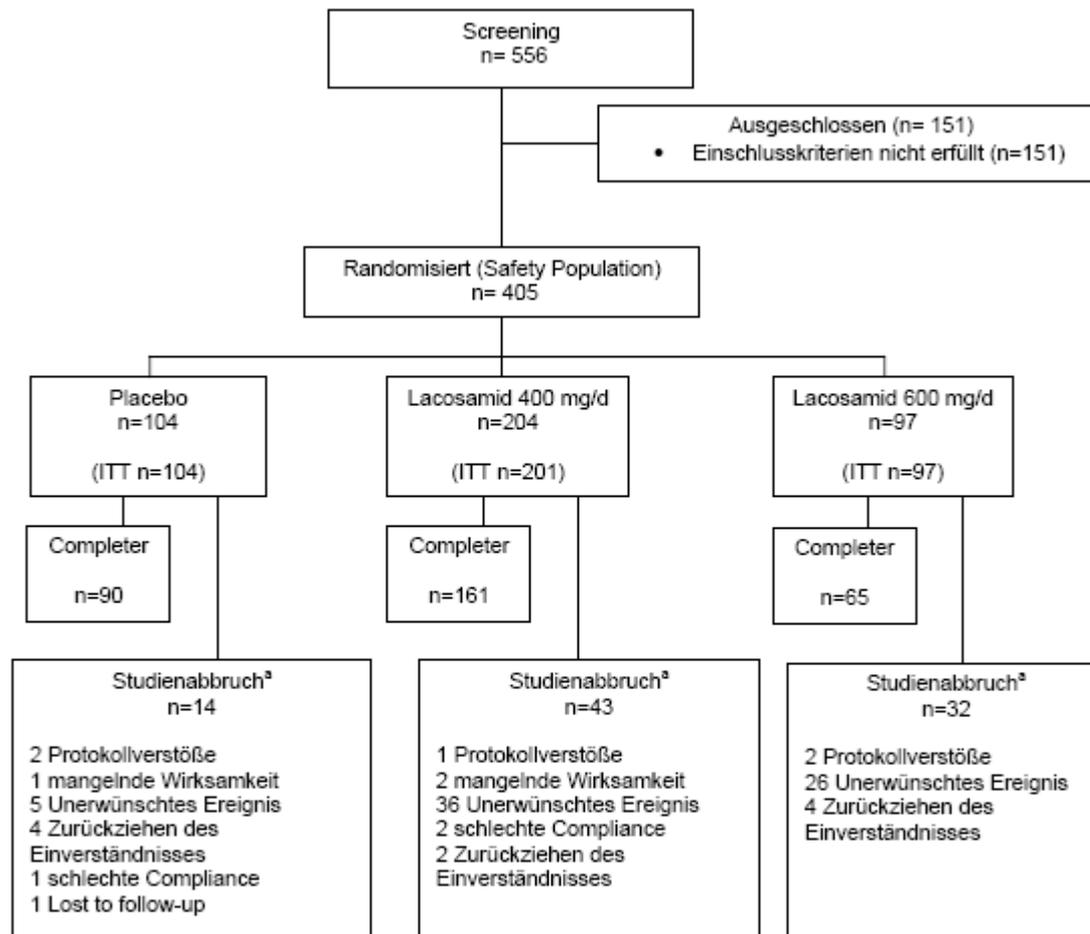
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	72 Studienzentren in den USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>3 Behandlungsarme mit Placebo bzw. zwei verschiedenen Dosierungen von Lacosamid (400 mg/Tag und 600 mg/Tag), Einnahme oral 2xtäglich.</p> <p>In der 4wöchigen Aufdosierungsphase betrug für alle Verum-Patienten in der ersten Woche die Dosis 100mg/d (2x50mg/d), die wöchentlich um 100mg/d (2x50mg/d) gesteigert wurde, bis zum Erreichen der jeweiligen Zieldosis. Bei nicht tolerierten Nebenwirkungen konnte am Ende der Titrationsphase einmalig die Zieldosis um 100mg/d reduziert werden; bei einer weiter anhaltenden Unverträglichkeit musste die Studie abgebrochen werden.</p> <p>In der nachfolgenden Erhaltungsphase mussten sowohl die Dosierungen der Prüfmedikation als auch der Basismedikation stabil gehalten werden.</p> <p>Nach der 12wöchigen Erhaltungsphase wurden entweder in einer 2wöchigen Übergangs-Phase die Patienten auf eine Dosis von 200mg/d Lacosamid neu eingestellt oder die Studienmedikation in einer 3wöchigen Taper-Phase ausgeschlichen.</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>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Häufigkeit fokaler Krampfanfälle während 28 Tagen von Baseline bis zur Erhaltungsphase • 50% Responderrate (definiert als Anteil der Patienten mit einer mind. 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit von Baseline bis zur Erhaltungsphase) <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit während 28 Tagen von Baseline bis zur Erhaltungsphase • 75% Responderrate • Anzahl und Anteil der Patienten mit Anfallsfreiheit während der Erhaltungsphase, die diese Phase abgeschlossen haben und für die vollständige Wirksamkeitsdaten vorliegen • Prozentsatz anfallsfreier Tage während der Erhaltungsphase bei Patienten, die in die Erhaltungsphase eingetreten waren • Änderung der Anfallshäufigkeit • 50% Responderrate, differenziert nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anfallstyp (z.B. komplex-partielle Anfälle oder sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei Patienten, die diese Anfallstypen bei Baseline hatten) Keine Details zu weiteren Zielkriterien in (⁵ Chung et al. 2010), Clinicaltrials.gov und clinicalstudyresults.org
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	400 Patienten im Verhältnis 1:2:1 (Placebo : 400 mg/d : 600 mg/d) sollten auswertbar sein.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf den Ergebnissen der Studie SP-667 berechnet. Es wurden für die beiden Lacosamid-Gruppen 28% bzw 21% (400 bzw. 600 mg/d) Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Placebo und Responder-Raten von 41% bzw. 38% gegenüber 22% für Placebo angenommen. Folglich sind insgesamt 500 Patienten einzuschließen, um 400 randomisierte Patienten im Verhältnis 1:2:1 (Placebo : 400 mg/d : 600 mg/d) zu erhalten, um bei einem Fehler 1. Art von 5% und einer Power von mind. 90% einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Lacosamid 400 mg/d und Placebo zu entdecken.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Patienten wurden 1:2:1 Placebo, Lacosamid 400 mg/d oder Lacosamid 600 mg/d zugeteilt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein interaktives Intercative Voice Response System (IVRS) wurde für die Zufallsverteilung der Patienten verwendet, basierend auf einem zuvor festgelegten computergenerierten Schema („pseudo-random number generator“). Weitere Information hierzu liegen in der Publikation und den Studienregistereinträgen nicht vor.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Siehe oben. Keine Angaben über Blockrandomisierung oder Stratifizierung in der Publikation und den Studienregistereinträgen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Randomisierung siehe oben. Die Methode zur Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde nicht berichtet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
	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?	Siehe oben. Basierend auf der vom pharmazeutischen Unternehmer bereitgestellten randomisierungsliste führten die Prüfarzte die Randomisierung (IVRS) durch.								
11	Verblindung	Doppelblind. Placebo als weiße Filmtabletten in identischer Größe, Geschmack und Farbe wie die Lacosamid-Tabletten .								
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?	Durchgehend doppelblinde Durchführung, d.h. sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte (die die Efficacy assessments vornahmen) waren während der gesamten Studie blind.								
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen									
12	Statistische Methoden									
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage in der Erhaltungsphase im Vergleich zu Baseline wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Effekten für die Behandlungsgruppe und die Region (gepoolter Zentrumseffekt) analysiert. Die Anfallshäufigkeit in der Erhaltungsphase wurde log-transformiert als abhängige Variable modelliert; als Kovariable wurde die ebenfalls log-transformierte mittlere Anfallshäufigkeit während der Baseline-Periode in das Modell aufgenommen. Die 50%-Responder-Raten zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen und Placebo wurden durch logistische Regressionsmodelle mit den Kovariablen Behandlung und Region (gepoolter Zentrumseffekt) untersucht. Das Testen der Hypothesen folgte einer „Closed Testing“-Prozedur (beginnend mit dem Vergleich Lacosamid 400 mg/d vs. Placebo), weshalb keine Adjustierung des Fehlers 1. Art für das Testen der beiden primären Endpunkte nötig war.								
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	nicht zutreffend								
-	Resultate									
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow Chart								
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PCB</th> <th>Lacosamid 400mg/d</th> <th>Lacosamid 600mg/d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td colspan="3">405</td> </tr> </tbody> </table>		PCB	Lacosamid 400mg/d	Lacosamid 600mg/d	Randomisiert	405		
	PCB	Lacosamid 400mg/d	Lacosamid 600mg/d							
Randomisiert	405									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Tatsächlich Intervention erhalten	104	204	97
		Berücksichtigt in Analyse des primären Zielkriteriums	104	201	97
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Drei Patienten des Safety Sets hatten keine post-baseline Erhebungen der Anfallsaktivität → Ausschluss aus der ITT-Population			
14	Aufnahme / Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	März 2004 – August 2006. Patienten, die dies wünschten und die Einschlusskriterien erfüllten, konnten in die SP756; NCT00522275-Studie (offene Extensionsstudie) eingeschlossen werden.			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend			
a: nach CONSORT 2010.					

Abbildung 4-51 (Anhang): Patienten Flow Chart für die Studie SP754; NCT00522275



^a Ggf. mehrere Gründe für Studienabbruch pro Patient angegeben.

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.

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.

Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 3065A1-205

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Vollpublikation (¹ Porter et al. 2007)	A
GSK Studienbericht 3065A1-205 (²⁷ Valeant Pharmaceuticals 2009)	B
Zulassungunterlagen Zulassungsdossier – 2.7.3 „Summary of efficacy“ (⁸⁵ Zulassungunterlagen 2011)	C

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:

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:

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:

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:

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:

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 verblindete Studienmedikation wurde basierend auf computer-generierten Random-Nummern gepackt und gekennzeichnet. Zum Randomisierungszeitpunkt erhält ein Patient die Studienmedikation des nächsten freien randomisierten Studienmedikations-Pakets.

Die Studienmedikation selbst besteht aus verblisternten Gelatine-Hartkapseln, die äußerlich zwischen Placebo und Retigabine nicht unterscheidbar sind (sowohl die Kapseln als auch die Blister). So ist gesichert, dass weder der Patient noch der behandelnde Arzt (noch sonst jemand, der an der Durchführung der Studie beteiligt

ist) bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe entblindet ist. Dies ist durch die Bereitstellung unterschiedliche Blister für die unterschiedlichen Studienphasen auch im Falle der Anpassung der Dosierung gewährleistet (jedes diese Blister ist - wie bereits vorher ausgeführt - nicht nach der tatsächlich enthaltenen Medikation unterscheidbar).

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 verblindete Studienmedikation wurde basierend auf computer-generierten Random-Nummern gepackt und gekennzeichnet. Zum Randomisierungszeitpunkt erhält ein Patient die Studienmedikation des nächsten freien randomisierten Studienmedikations-Pakets.

Die Studienmedikation selbst besteht aus verblisternten Gelatine-Hartkapseln, die äußerlich zwischen Placebo und Retigabine nicht unterscheidbar sind (sowohl die Kapseln als auch die Blister). So ist gesichert, dass weder der Patient noch der behandelnde Arzt (noch sonst jemand, der an der Durchführung der Studie beteiligt ist) bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe entblindet ist. Dies ist durch die Bereitstellung unterschiedliche Blister für die unterschiedlichen Studienphasen auch im Falle der Anpassung der Dosierung gewährleistet (jedes diese Blister ist - wie bereits vorher ausgeführt - nicht nach der tatsächlich enthaltenen Medikation unterscheidbar).

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:

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:

**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 liegen keine Hinweise für ein erhöhtes Verzerrungspotential für die Studie 3065A1-205 vor. Diese Aussage gilt unabhängig von der herangezogenen Quelle, also für die Quellen A, B oder C gleichermaßen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B1: 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).

Endpunkte:

- 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (mITT Population)
- 50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase (mITT Population)
- Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (mITT Population)
- Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase (mITT Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefaßt, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der mITT Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

Die mITT Population erhob zusätzlich zu den üblichen und anerkannten Kriterien für die ITT Population das Kriterium mindestens einer Wirksamkeitsendpunkterhebung nach Baseline. In dieser Studie fiel aber insgesamt lediglich genau ein Patient aus der ITT-Analyse heraus. Damit ist davon auszugehen, dass die mITT-Analyse das ITT-Prinzip hier vollständig umsetzt und kein Verzerrungspotential entsteht.

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: Die Endpunkte 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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedes sonstige Studienpersonal vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden direkt vom Patienten erfaßt und vom Prüfarzt abgelesen bzw. übertragen, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B2: 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).

Endpunkte:

- 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (EMA-ITT Population)
- 50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase (EMA-ITT Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefaßt, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der EMA-ITT Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den

anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

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
Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedes sonstige Studienpersonal vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden direkt vom Patienten erfaßt und vom Prüfarzt abgelesen bzw. übertragen, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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 basierend auf dem EMA-ITT-Kollektiv ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkte erfüllen nicht das ITT-Prinzip, weil für dieses Analyse-Kollektiv alle vor dem Beginn der Erhaltungsphase aus der Studie ausgeschiedene Patienten nicht berücksichtigt werden. Das Verzerrungspotential ist deshalb als „hoch“ einzuschätzen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass keine differentiellen Selektionseffekte zwischen Placebo und Retigabin gewirkt haben könnten.
- Jedoch liefern die Wirksamkeitsendpunkte für dieses Auswertungskollektiv (EMA-ITT) wichtige Anhaltspunkte über die relative Wirksamkeit von Retigabin (im Vergleich zu Placebo) für diejenigen Patienten, die in der Erhaltungsphase in der Studie verblieben, d.h. für diejenigen, die Retigabin gut vertragen haben und nicht wegen geringer Wirksamkeit oder aus nicht auf Retigabin beziehbaren anderen Gründen die Studie vor Beginn der Erhaltungsphase abgebrochen haben. Die Sicht dieser Analysen hat damit Relevanz für die Wirksamkeit unter Behandlungsbedingungen in der typischen Versorgungssituation und wurde auch von der EMA gefordert.

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:

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:

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 basierend auf dem EMA-ITT-Kollektiv ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkte erfüllen nicht das ITT-Prinzip, weil für dieses Analyse-Kollektiv alle vor dem Beginn der Erhaltungsphase aus der Studie ausgeschiedene Patienten nicht berücksichtigt werden.

Das Verzerrungspotential ist deshalb als „hoch“ einzuschätzen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass keine differentiellen Selektionseffekte zwischen Placebo und Retigabin gewirkt haben könnten.

- Jedoch liefern die Wirksamkeitsendpunkte für dieses Auswertungskollektiv (EMA- ITT) wichtige Anhaltspunkte über die relative Wirksamkeit von Retigabin (im Vergleich zu Placebo) für diejenigen Patienten, die in der Erhaltungsphase in der Studie verblieben, d.h. für diejenigen, die Retigabin gut vertragen haben und nicht wegen geringer Wirksamkeit oder aus nicht auf Retigabin beziehbaren anderen Gründen die Studie vor Beginn der Erhaltungsphase abgebrochen haben. Die Sicht dieser Analysen hat damit Relevanz für die Wirksamkeit unter Behandlungsbedingungen in der typischen Versorgungssituation und wurde von der EMA gefordert.

B3: 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).

Endpunkte:

- Clinical Global Impression (CGI) Score (mITT Population)

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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedes sonstige Studienpersonal vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Der hier genannte Endpunkt wurde direkt vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

- Dieser zwar prinzipiell beruhend auf dem ITT-Kollektiv ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkt erfüllt nicht das ITT-Prinzip, weil der CGI nur am Studienende (und nicht im Studienverlauf) erhoben wurde und somit für alle Patienten, die diesen Zeitpunkt nicht erreicht haben, nicht vorliegt. Ein dem ITT-Prinzip entsprechendes „Ersetzen fehlender Werte“ war für den CGI nicht möglich, da es sich um eine Veränderungseinschätzung handelt (eine Ersetzen von „worst case“ in allen Behandlungsgruppen wurde nicht für sinnvoll erachtet). Das Verzerrungspotential ist deshalb als „hoch“ einzuschätzen, da differentielle Selektionseffekte zwischen Placebo und Retigabin gewirkt haben könnten.

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:

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:

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:

- Dieser zwar prinzipiell beruhend auf dem ITT-Kollektiv ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkt erfüllt nicht das ITT-Prinzip, weil der CGI nur am Studienende (und nicht im Studienverlauf) erhoben wurde und somit für alle Patienten, die diesen Zeitpunkt nicht erreicht haben, nicht vorliegt. Ein dem ITT-Prinzip entsprechendes „Ersetzen fehlender Werte“ war für den CGI nicht möglich, da es sich um eine Veränderungseinschätzung handelt (ein Ersetzen von „worst case“ in allen Behandlungsgruppen wurde nicht für sinnvoll erachtet). Das Verzerrungspotential ist deshalb als „hoch“ einzuschätzen, da differentielle Selektionseffekte zwischen Placebo und Retigabin gewirkt haben könnten.

B4: 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).

Endpunkte:

- Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen/Ataxie (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Übelkeit/Nausea (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Schwindel/Dizziness (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Erschöpfung/Fatigue (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Müdigkeit/Somnolence (Safety Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefaßt, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der safety Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

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: Die Endpunkte 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
Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedes sonstige Studienpersonal vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Der hier genannte Endpunkt wurde direkt vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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 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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B5: 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:

- Studienabbrüche aus jedwedem Grund (Population der randomisierten Patienten)

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: Die Endpunkte 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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedes sonstige Studienpersonal vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Der hier genannte Endpunkt wurde direkt vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VRX-RET-E22-301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (² French et al. 2011)	A
GSK-Studienbericht VRX-RET-E22-301: (²⁸ Valeant Pharmaceuticals 2009)	B
Zulassungsdossier – 2.7.3 „Summary of efficacy“ (⁸⁵ Zulassungsunterlagen 2011)	C

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:

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:

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:

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:

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:

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 verblindete Studienmedikation wurde basierend auf computer-generierten Random-Nummern von einer externen Firma gepackt und gekennzeichnet. Zum Randomisierungszeitpunkt erhält ein Patient ein komplett abgepacktes Studienmedikations-Paket durch Zuordnung über ein zentrales interaktives Telefonrandomisierungssystem (*interactive voice response system*).

Die Studienmedikation selbst besteht aus verblisterten Tabletten, die äußerlich zwischen Placebo und Retigabine nicht unterscheidbar sind (sowohl die Tabletten selbst, als auch die Blister). So ist gesichert, dass weder der Patient noch der behandelnde Arzt (noch sonst jemand, der an der Durchführung der Studie beteiligt ist) bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe entblindet ist. Dies ist durch die Bereitstellung unterschiedliche Blister für die unterschiedlichen Studienphasen auch im Falle der Anpassung der Dosierung gewährleistet (jedes diese Blister ist - wie bereits vorher ausgeführt - nicht nach der tatsächlich enthaltenen Medikation unterscheidbar).

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 verblindete Studienmedikation wurde basierend auf computer-generierten Random-Nummern von einer externen Firma gepackt und gekennzeichnet. Zum Randomisierungszeitpunkt erhält ein Patient ein komplett abgepacktes Studienmedikations-Paket durch Zuordnung über ein zentrales interaktives Telefonrandomisierungssystem (*interactive voice response system*).

Die Studienmedikation selbst besteht aus verblisterten Tabletten, die äußerlich zwischen Placebo und Retigabine nicht unterscheidbar sind (sowohl die Tabletten selbst, als auch die Blister). So ist gesichert, dass weder der Patient noch der behandelnde Arzt (noch sonst jemand, der an der Durchführung der Studie beteiligt ist) bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe entblindet ist. Dies ist durch die Bereitstellung unterschiedliche Blister für die unterschiedlichen Studienphasen auch im Falle der Anpassung der Dosierung gewährleistet (jedes diese Blister ist - wie bereits vorher ausgeführt - nicht nach der tatsächlich enthaltenen Medikation unterscheidbar).

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:

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:

**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 liegen keine Hinweise für ein erhöhtes Verzerrungspotential für die Studie VRX-RET-R22-301 vor. Diese Aussage gilt unabhängig von der herangezogenen Quelle, also für die Quellen A, B oder C gleichermaßen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B1: 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).

Endpunkte:

- 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (ITT Population)
- 50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase (ITT Population)
- Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (ITT Population)
- Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase (ITT Population)
- Clinical Global Impression (CGI) Score (ITT Population)
- Patient Global Impression (PGI) Score (ITT Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefasst, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der ITT Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

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: Die Endpunkte 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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedes sonstige Studienpersonal vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden entweder direkt vom Patienten erfaßt und vom Prüfarzt abgelesen bzw. übertragen, oder ausschließlich vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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 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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B2: 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).

Endpunkte:

- 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (EMA-ITT Population)
- 50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase (EMA-ITT Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefasst, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der EMA-ITT Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedes sonstige Studienpersonal vollständig

bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden direkt vom Patienten erfaßt und vom Prüfarzt abgelesen bzw. übertragen, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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 basierend auf dem EMA-ITT-Kollektiv ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkte erfüllen nicht das ITT-Prinzip, weil für dieses Analyse-Kollektiv alle vor dem Beginn der Erhaltungsphase aus der Studie ausgeschiedene Patienten nicht berücksichtigt werden. Das Verzerrungspotential ist deshalb als „hoch“ einzuschätzen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass keine differentiellen Selektionseffekte zwischen Placebo und Retigabin gewirkt haben könnten.
- Jedoch liefern die Wirksamkeitsendpunkte für dieses Auswertungskollektiv (EMA-ITT) wichtige Anhaltspunkte über die relative Wirksamkeit von Retigabin (im Vergleich zu Placebo) für diejenigen Patienten, die in der Erhaltungsphase in der Studie verblieben, d.h. für diejenigen, die Retigabin gut vertragen haben und nicht wegen geringer Wirksamkeit oder aus nicht auf Retigabin beziehbaren anderen Gründen die Studie vor Beginn der Erhaltungsphase abgebrochen haben. Die Sicht dieser Analysen hat damit Relevanz für die Wirksamkeit unter Behandlungsbedingungen in der typischen Versorgungssituation und wurde auch von der EMA gefordert.

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:

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:

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 basierend auf dem EMA-ITT-Kollektiv ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkte erfüllen nicht das ITT-Prinzip, weil für dieses Analyse-Kollektiv alle vor dem Beginn der Erhaltungsphase aus der Studie ausgeschiedene Patienten nicht berücksichtigt werden. Das Verzerrungspotential ist deshalb als „hoch“ einzuschätzen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass keine differentiellen Selektionseffekte zwischen Placebo und Retigabin gewirkt haben könnten.
- Jedoch liefern die Wirksamkeitsendpunkte für dieses Auswertungskollektiv (EMA- ITT) wichtige Anhaltspunkte über die relative Wirksamkeit von Retigabin (im Vergleich zu Placebo) für diejenigen Patienten, die in der Erhaltungsphase in der Studie verblieben, d.h. für diejenigen, die Retigabin gut vertragen haben und nicht wegen geringer Wirksamkeit oder aus nicht auf Retigabin beziehbaren anderen Gründen die Studie vor Beginn der Erhaltungsphase abgebrochen haben. Die Sicht dieser Analysen hat damit Relevanz für die Wirksamkeit unter Behandlungsbedingungen in der typischen Versorgungssituation und wurde von der EMA gefordert.

B3: 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).

Endpunkte:

- Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment (ITT)

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
Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedes sonstige Studienpersonal vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Der hier genannte Endpunkt wurde direkt vom Patienten erfaßt und vom Prüfarzt abgelesen bzw. übertragen, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

- Dieser zwar prinzipiell beruhend auf dem ITT-Kollektiv ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkt erfüllt nicht das ITT-Prinzip, weil der Lebensqualitätsfragebogen nur für alle jeweils noch in der Studie verbliebenen Patienten erhoben werden konnte und somit für alle Patienten, die Zeitpunkte nicht erreicht hatten, nicht vorliegt. Ein dem ITT-Prinzip entsprechendes „Ersetzen fehlender Werte“ wurde für den QOLIE-31-P nicht für sinnvoll erachtet, da nicht klar ist, ob dies ein konservativer Ansatz wäre. Das Verzerrungspotential ist deshalb als „hoch“ einzuschätzen, da differentielle Selektionseffekte zwischen Placebo und Retigabin gewirkt haben könnten.

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:

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:

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:

- Dieser zwar prinzipiell beruhend auf dem ITT-Kollektiv ausgewerteten Wirksamkeitsestimator erfüllt nicht das ITT-Prinzip, weil der Lebensqualitätsfragebogen nur für alle jeweils noch in der Studie verbliebenen Patienten erhoben werden konnte und somit für alle Patienten, die Zeitpunkte nicht erreicht hatten, nicht vorliegt. Ein dem ITT-Prinzip entsprechendes „Ersetzen fehlender Werte“ wurde für den QOLIE-31-P nicht für sinnvoll erachtet, da nicht klar ist, ob dies ein konservativer Ansatz wäre. Das Verzerrungspotenzial ist deshalb als „hoch“ einzuschätzen, da differentielle Selektionseffekte zwischen Placebo und Retigabin gewirkt haben könnten.

B4: 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).

Endpunkte:

- Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen/Ataxie (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Übelkeit/Nausea (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Schwindel/Dizziness (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Erschöpfung/Fatigue (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Müdigkeit/Somnolence (Safety Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefasst, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der Safety Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

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: Die Endpunkte 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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedes sonstige Studienpersonal vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Der hier genannte Endpunkt wurde direkt vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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 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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B5: 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:

- Studienabbrüche aus jedwedem Grund (Population der randomisierten Patienten)

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: Die Endpunkte 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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedes sonstige Studienpersonal vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Der hier genannte Endpunkt wurde direkt vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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 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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VRX-RET-E22-302

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Brodie et al. 2010 (³ Brodie et al. 2010)	A
GSK-Studienbericht VRX-RET-E-22-302 (²⁹ Valeant Pharmaceuticals 2009)	B
Zulassungsdossier – 2.7.3 „Summary of efficacy“ (⁸⁵ Zulassungsunterlagen 2011)	C

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:

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:

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:

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:

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:

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 verblindete Studienmedikation wurde basierend auf computer-generierten Random-Nummern von einer externen Firma gepackt und gekennzeichnet. Zum Randomisierungszeitpunkt erhält ein Patient ein komplett abgepacktes Studienmedikations-Paket durch Zuordnung über ein zentrales interaktives Telefonrandomisierungssystem (*interactive voice response system*).

Die Studienmedikation selbst besteht aus verblisterten Tabletten, die äußerlich zwischen Placebo und Retigabine nicht unterscheidbar sind (sowohl die Tabletten selbst, als auch die Blister). So ist gesichert, dass weder der Patient noch der behandelnde Arzt (noch sonst jemand, der an der Durchführung der Studie beteiligt ist) bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe entblindet ist. Dies ist durch die Bereitstellung unterschiedliche Blister für die unterschiedlichen Studienphasen auch im Falle der Anpassung der Dosierung gewährleistet (jedes diese Blister ist - wie bereits vorher ausgeführt - nicht nach der tatsächlich enthaltenen Medikation unterscheidbar).

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 verblindete Studienmedikation wurde basierend auf computer-generierten Random-Nummern von einer externen Firma gepackt und gekennzeichnet. Zum Randomisierungszeitpunkt erhält ein Patient ein komplett abgepacktes Studienmedikations-Paket durch Zuordnung über ein zentrales interaktives Telefonrandomisierungssystem (*interactive voice response system*).

Die Studienmedikation selbst besteht aus verblisterten Tabletten, die äußerlich zwischen Placebo und Retigabine nicht unterscheidbar sind (sowohl die Tabletten selbst, als auch die Blister). So ist gesichert, dass weder der Patient noch der behandelnde Arzt (noch sonst jemand, der an der Durchführung der Studie beteiligt ist) bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe entblindet ist. Dies ist durch die Bereitstellung unterschiedliche Blister für die unterschiedlichen Studienphasen auch im Falle der Anpassung der Dosierung gewährleistet (jedes diese Blister ist - wie bereits vorher ausgeführt - nicht nach der tatsächlich enthaltenen Medikation unterscheidbar).

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:

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:

**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 liegen keine Hinweise für ein erhöhtes Verzerrungspotential für die Studie VRX-RET-R22-302 vor. Diese Aussage gilt unabhängig von der herangezogenen Quelle, also für die Quellen A, B oder C gleichermaßen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B1: 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).

Endpunkte:

- 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (ITT Population)
- 50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase (ITT Population)
- Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (ITT Population)
- Rate anfallsfreier Patienten in der gesamten Doppelblindphase (ITT Population)
- Clinical Global Impression (CGI) Score (ITT Population)
- Patient Global Impression (PGI) Score (ITT Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefasst, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der ITT Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential

notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

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: Die Endpunkte 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
Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedes sonstige Studienpersonal vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden entweder direkt vom Patienten erfaßt und vom Prüfarzt abgelesen bzw. übertragen, oder ausschließlich vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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 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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B2: 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).

Endpunkte:

- 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (EMA-ITT Population)
- 50% Responder-Rate in der gesamten Doppelblindphase (EMA-ITT Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefasst, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der EMA-ITT Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedes sonstige Studienpersonal vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden direkt vom Patienten erfaßt und vom Prüfarzt abgelesen bzw. übertragen, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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 basierend auf dem EMA-ITT-Kollektiv ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkte erfüllen nicht das ITT-Prinzip, weil für dieses Analyse-Kollektiv alle vor dem Beginn der Erhaltungsphase aus der Studie ausgeschiedene Patienten nicht berücksichtigt werden. Das Verzerrungspotential ist deshalb als „hoch“ einzuschätzen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass keine differentiellen Selektionseffekte zwischen Placebo und Retigabin gewirkt haben könnten.
- Jedoch liefern die Wirksamkeitsendpunkte für dieses Auswertungskollektiv (EMA-ITT) wichtige Anhaltspunkte über die relative Wirksamkeit von Retigabin (im Vergleich zu Placebo) für diejenigen Patienten, die in der Erhaltungsphase in der Studie verblieben, d.h. für diejenigen, die Retigabin gut vertragen haben und nicht

wegen geringer Wirksamkeit oder aus nicht auf Retigabin beziehbaren anderen Gründen die Studie vor Beginn der Erhaltungsphase abgebrochen haben. Die Sicht dieser Analysen hat damit Relevanz für die Wirksamkeit unter Behandlungsbedingungen in der typischen Versorgungssituation und wurde auch von der EMA gefordert.

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:

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:

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 basierend auf dem EMA-ITT-Kollektiv ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkte erfüllen nicht das ITT-Prinzip, weil für dieses Analyse-Kollektiv alle vor dem Beginn der Erhaltungsphase aus der Studie ausgeschiedene Patienten nicht berücksichtigt werden. Das Verzerrungspotential ist deshalb als „hoch“ einzuschätzen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass keine differentiellen Selektionseffekte zwischen Placebo und Retigabin gewirkt haben könnten.
- Jedoch liefern die Wirksamkeitsendpunkte für dieses Auswertungskollektiv (EMA- ITT) wichtige Anhaltspunkte über die relative Wirksamkeit von Retigabin (im Vergleich zu Placebo) für diejenigen Patienten, die in der Erhaltungsphase in der Studie verblieben, d.h. für diejenigen, die Retigabin gut vertragen haben und nicht wegen geringer Wirksamkeit oder aus nicht auf Retigabin beziehbaren anderen Gründen die Studie vor Beginn der Erhaltungsphase abgebrochen haben. Die Sicht dieser Analysen hat damit Relevanz für die Wirksamkeit unter Behandlungsbedingungen in der typischen Versorgungssituation und wurde von der EMA gefordert.

B3: 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).

Endpunkte:

- Lebensqualität (QOLIE-31-P): Overall QoL Assessment (ITT)

5. 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
Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedes sonstige Studienpersonal vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Der hier genannte Endpunkt wurde direkt vom Patienten erfaßt, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

6. 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:

- Dieser zwar prinzipiell beruhend auf dem ITT-Kollektiv ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkt erfüllt nicht das ITT-Prinzip, weil der Lebensqualitätsfragebogen nur für alle jeweils noch in der Studie verbliebenen Patienten erhoben werden konnte und somit für alle Patienten, die Zeitpunkte nicht erreicht hatten, nicht vorliegt. Ein dem ITT-Prinzip entsprechendes „Ersetzen fehlender Werte“ wurde für den QOLIE-31-P nicht für sinnvoll erachtet, da nicht klar ist, ob dies ein konservativer Ansatz wäre. Das Verzerrungspotential ist deshalb als „hoch“ einzuschätzen, da differentielle Selektionseffekte zwischen Placebo und Retigabin gewirkt haben könnten.

7. 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:

8. 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:

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:

- Dieser zwar prinzipiell beruhend auf dem ITT-Kollektiv ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkt erfüllt nicht das ITT-Prinzip, weil der Lebensqualitätsfragebogen nur für alle jeweils noch in der Studie verbliebenen Patienten erhoben werden konnte und somit für alle Patienten, die Zeitpunkte nicht erreicht hatten, nicht vorliegt. Ein dem ITT-Prinzip entsprechendes „Ersetzen fehlender Werte“ wurde für den QOLIE-31-P nicht für sinnvoll erachtet, da nicht klar ist, ob dies ein konservativer Ansatz wäre. Das Verzerrungspotential ist deshalb als „hoch“ einzuschätzen, da differentielle Selektionseffekte zwischen Placebo und Retigabin gewirkt haben könnten.

B4: 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).

Endpunkte:

- Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen/Ataxie (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Übelkeit/Nausea (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Schwindel/Dizziness (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Erschöpfung/Fatigue (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Müdigkeit/Somnolence (Safety Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefasst, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der Safety Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

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: Die Endpunkte 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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedes sonstige Studienpersonal vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B5: 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:

- Studienabbrüche aus jedwedem Grund (Population der randomisierten Patienten)

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: Die Endpunkte 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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt und jedwedem sonstige Studienpersonal vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-151 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SP-667

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
⁴ Ben-Menachem et al. 2007	A

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:

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:

In der Publikation nicht berichtet.

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:

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:
Nicht in der Publikation berichtet

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:

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:
Einzelheiten zur Verblindung können der Quelle A nicht entnommen werden. Die Studie wird als doppelblind beschrieben, weshalb hier davon ausgegangen werden kann, dass sowohl der Patient als auch der Behandler (Prüfarzt) im gesamten Studienverlauf vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren.

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:
Einzelheiten zur Verblindung können der Quelle A nicht entnommen werden.
Die Studie wird als doppelblind beschrieben, weshalb hier davon ausgegangen werden kann, dass sowohl der Patient als auch der Behandler (Prüfarzt) im gesamten Studienverlauf vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren.

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:

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:

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 liegen keine Hinweise für ein erhöhtes Verzerrungspotential für die Studie SP-667 vor.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B1: 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).

Endpunkte:

- 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (ITT Population)
- Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (ITT Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefasst, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der ITT Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

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: Die Endpunkte 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
Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle Endpunkte verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden direkt vom Patienten erfaßt und vom Prüfarzt abgelesen bzw. übertragen, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B2: 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).

Endpunkte:

- Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Koordinationsstörungen/Ataxie (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Übelkeit/Nausea (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Schwindel/Dizziness (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Erschöpfung/Fatigue (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Müdigkeit/Somnolence (Safety Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefasst, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der Safety Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

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: Die Endpunkte 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
Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle genannten Endpunkte verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden ausschließlich vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B3: 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:

- Studienabbrüche aus jedwedem Grund (Population der randomisierten Patienten)

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: Die Endpunkte 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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle genannten Endpunkte verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden ausschließlich vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SP-754

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
⁵ Chung et al. 2010	A

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:

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:

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:

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:
Nicht in der Publikation berichtet

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:

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:

In Quelle A wird die Studie als doppelblind beschrieben. Es wird dargestellt, dass zur Randomisierung ein interaktives Telefonantwortsystem (interactive voice response system, IVRS) benutzt wird und die Studienmedikation basierend auf einer vorher computer-generierten zufälligen Reihenfolge zugeordnet wurde. Placebo- und Lacosamid-Prüfmedikation bestanden aus in Größe, Geschmack und Farbe identischen Tabletten. Deshalb kann hinreichend sicher davon ausgegangen werden, dass sowohl der Patient als auch der Behandler (Prüfarzt) und jedwedes weitere Studienpersonal im gesamten Studienverlauf vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren.

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:

In Quelle A wird die Studie als doppelblind beschrieben. Es wird dargestellt, dass zur Randomisierung ein interaktives Telefonantwortsystem (interactive voice response system, IVRS) benutzt wird und die Studienmedikation basierend auf einer vorher computer-generierten zufälligen Reihenfolge zugeordnet wurde. Placebo- und Lacosamid-Prüfmedikation bestanden aus in Größe, Geschmack und Farbe identischen Tabletten. Deshalb kann hinreichend sicher davon ausgegangen werden, dass sowohl der Patient als auch der Behandler (Prüfarzt) und jedwedes weitere Studienpersonal im gesamten Studienverlauf vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren.

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:

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:

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 liegen keine Hinweise für ein erhöhtes Verzerrungspotential für die Studie SP-754 vor.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B1: 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).

Endpunkte:

- 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (ITT Population)
- Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (ITT Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefasst, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der ITT Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

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:** Die Endpunkte 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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle genannten Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden direkt vom Patienten erfaßt und vom Prüfarzt abgelesen bzw. übertragen, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B2: 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).

Endpunkte:

- Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Übelkeit/Nausea (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Schwindel/Dizziness (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Müdigkeit/Somnolence (Safety Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefasst, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der Safety Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

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: Die Endpunkte 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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle genannten Endpunkte verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden ausschließlich vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

 hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B3: 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:

- Studienabbrüche aus jedwedem Grund (Population der randomisierten Patienten)

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: Die Endpunkte 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
Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle genannten Endpunkte verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden ausschließlich vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

 hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SP-755

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
⁶ Halász et al. 2009	A

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:

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:

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:

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:

Nicht in der Publikation berichtet.

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:

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:

In Quelle A wird die Studie als doppelblind beschrieben. Es wird dargestellt, dass zur Randomisierung ein interaktives Telefonantwortsystem (interactive voice response system, IVRS) benutzt wird und die Studienmedikation basierend auf einer vorher computer-generierten zufälligen Reihenfolge zugeordnet wurde. Placebo- und Lacosamid-Prüfmedikation bestanden aus in Größe und Farbe identischen Tabletten, die in identischen Blistern gepackt waren. Deshalb kann hinreichend sicher davon ausgegangen werden, dass sowohl der Patient als auch der Behandler (Prüfarzt) und jedwedes weitere Studienpersonal im gesamten Studienverlauf vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren.

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:

In Quelle A wird die Studie als doppelblind beschrieben. Es wird dargestellt, dass zur Randomisierung ein interaktives Telefonantwortsystem (interactive voice response system, IVRS) benutzt wird und die Studienmedikation basierend auf einer vorher computer-generierten zufälligen Reihenfolge zugeordnet wurde. Placebo- und Lacosamid-Prüfmedikation bestanden aus in Größe und Farbe identischen Tabletten, die in identischen Blistern gepackt waren. Deshalb kann hinreichend sicher davon ausgegangen werden, dass sowohl der Patient als auch der Behandler (Prüfarzt) und jedwedes weitere Studienpersonal im gesamten Studienverlauf vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren.

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:

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:

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 liegen keine Hinweise für ein erhöhtes Verzerrungspotential für die Studie SP-755 vor.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B1: 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).

Endpunkte:

- 50% Responder-Rate in der Erhaltungsphase (ITT Population)
- Rate anfallsfreier Patienten in der Erhaltungsphase (ITT Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefasst, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der ITT Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

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: Die Endpunkte 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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle genannten Endpunkte vollständig verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden direkt vom Patienten erfaßt und vom Prüfarzt abgelesen bzw. übertragen, so dass die Verblindung für alle an der

Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B2: 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).

Endpunkte:

- Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Übelkeit/Nausea (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Schwindel/Dizziness (Safety Population)
- Rate der Patienten mit Erschöpfung /Fatigue (Safety Population)

Es werden für diese Einschätzung alle Endpunkte zusammengefasst, die auf dem gleichen Auswertungskollektiv (hier der Safety Population) beruhen und für die jeweils kein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt ist, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe. Dies ist gleichzeitig die Begründung, weshalb diese Zusammenfassung von Endpunkten möglich ist.

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: Die Endpunkte 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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle genannten Endpunkte verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden ausschließlich vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B3: 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:

- Studienabbrüche aus jedwedem Grund (Population der randomisierten Patienten)

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: Die Endpunkte 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

Da – wie oben zur Verblindung auf Studienebene ausgeführt – sowohl der Patient als auch der behandelnde Prüfarzt bezüglich der aktuellen Studienmedikationsgabe verblindet waren, wurden alle genannten Endpunkte verblindet erhoben. Alle hier genannten Endpunkte wurden ausschließlich vom Prüfarzt erhoben, so dass die Verblindung für alle an der Endpunkterhebung Beteiligten vollständig und über die gesamte Studiendauer gewährleistet war.

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:

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:

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:

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 diese Endpunkte durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind, da keine solchen Aspekte vorliegen.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
