Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brivaracetam (Briviact®)

UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers UCB Pharma S.A.

Modul 4 A

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.02.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 18
Abkürzungsverzeichnis ... 34
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 37
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 38
4.2 Methodik ... 66
4.2.1 Fragestellung ... 66
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 69
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 75
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 75
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 75
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 76
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 77
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 78
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 80
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 80
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 81
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 90
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 92
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 93
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 97
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 100
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 100
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 104
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 109
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 112
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 116
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 116
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 142
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 143
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 144
4.3.1.3.1.1 Anfallsfreiheit – RCT ... 145
4.3.1.3.1.2 50%-Responder-Rate – RCT ... 150
4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 155

4.3.1.3.1.4 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31-P – RCT ... 194
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 210
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 216
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 222
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 222
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 222
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 222
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 227
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 233
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche ... 238
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 246
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation ... 246
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 283
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 286
4.3.2.1.3.1 Anfallsfreiheit – indirekte Vergleiche aus RCT ... 287
4.3.2.1.3.2 50%-Responder-Rate – indirekte Vergleiche aus RCT ... 306
4.3.2.1.3.3 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT ... 325
4.3.2.1.3.4 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 452
4.3.2.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 484
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 512
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 512
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 512
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 513
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 513
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 514
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 515
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 515
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 515
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 516
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 516
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 516
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 517
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 559
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 559
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 561
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 590
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 590
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 590
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 591

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 591
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 591
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 592
4.7 Referenzliste 596
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 606
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 623
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 629
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 631
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 671
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 807

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Relatives Risiko und 95%-Konfidenzintervalle zusatznutzenbegründender Endpunkte für die zusammengenommenen (gepoolten) Dosierungen 61

Tabelle 4-2: Relatives Risiko und 95%-Konfidenzintervalle zusatznutzenbegründender Endpunkte (einzelne Dosierungen der Vergleichswirkstoffe) 62

Tabelle 4-3: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Brivaracetam..... 65

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach Studien mit dem zbAM Brivaracetam für einen direkten oder indirekten Vergleich..... 73

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen Brivaracetam und Lacosamid bzw. Eslicarbazepin über den Brückenkomparator “Placebo”..... 74

Tabelle 4-6: Epilepsie und Einteilung in Behinderungsklassen (GdS/GdB) nach SGB IX..... 87

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 103

Tabelle 4-9: Inzidenz von UE der Studie N01258 (1. Behandlungswoche, siehe auch Tab. 9.3.3 der Auswertung für n=105)..... 103

Tabelle 4-10: Inzidenz von UE der Studie N01258 (1. Behandlungswoche, gemäß Tab. 9.3.3 der Auswertung) – Population fokale Anfälle (n=65 für Patienten ohne LCM, n=82 für Patienten ohne ESL, und n=63 für Patienten ohne LCM und ohne ESL)[a]..... 104

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 113

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 129

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –1..... 133

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –2..... 134

Tabelle 4-17: ITT und Saftey-Population der Studie N01358 141

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 143

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Anfallsfreiheit“..... 146

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „50%-Responder-Rate“ 150
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ 155
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31-P 195

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31-P“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205
Tabelle 4-49: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Subscores „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 207
Tabelle 4-52: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Subscores „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208
Tabelle 4-53: Ergebnisse für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209
Tabelle 4-54: Dosis-Wirkungsbeziehung für Brivaracetam pro Endpunkt 211
Tabelle 4-55: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224
Tabelle 4-56: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226
Tabelle 4-57: Inzidenz von UE der Studie N01258 (1. Behandlungswoche, siehe auch Tab. 9.3.3 der Auswertung für n=105) 226
Tabelle 4-58: Inzidenz von UE der Studie N01258 (1. Behandlungswoche, gemäß Tab. 9.3.3 der Auswertung) – Population fokale Anfälle (n=65 für Patienten ohne LCM, n=82 für Patienten ohne ESL, und n=63 für Patienten ohne LCM und ohne ESL)[a] 227
Tabelle 4-59: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche 234
Tabelle 4-60: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 240
Tabelle 4-61: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 247

Tabelle 4-62: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 265
Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – 1 270
Tabelle 4-64: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – 2 272
Tabelle 4-65: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 283
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 286
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 288
Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts „Anfallsfreiheit“ 290
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts „Anfallsfreiheit“ in RCT für indirekte Vergleiche 291
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg) 293
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg) 294
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 295
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg) 296
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg) 297
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg) 299
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) 300
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 306
Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts „50%-Responder-Rate“ 308
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ in RCT für indirekte Vergleiche 309
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg) 311
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg) 312
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 313

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg) ... 314
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg) ... 315
Tabelle 4-85: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg) ... 316
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg) ... 317
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) ... 318
Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 325
Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ ... 328
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche ... 332
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg) ... 334
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg) ... 335
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) ... 336
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg) ... 337
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg) ... 338
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg) ... 339
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) ... 340
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg) ... 342
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg) ... 343
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) ... 345
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg) ... 346
Tabelle 4-102: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg) ... 347

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg) 347
Tabelle 4-104: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)..... 348
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg) 349
Tabelle 4-106: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)..... 350
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) 350
Tabelle 4-108: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) 351
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 353
Tabelle 4-110: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 354
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 355
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 357
Tabelle 4-113: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)..... 358
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)..... 359
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)..... 361
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)..... 362
Tabelle 4-117: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)..... 363
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) 364
Tabelle 4-119: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)..... 365
Tabelle 4-120: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „UE-Rate“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid/Eslicarbazepin 367
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg) 369

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg) 370
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 371
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg) 372
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg) 372
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg) 373
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) 374
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 376
Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 377
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 378
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)..... 379
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)..... 380
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)..... 381
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) 382
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 383
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 384
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 385
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)..... 386
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)..... 387
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)..... 388
Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) 389

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 390
Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 391
Tabelle 4-144: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 392
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 393
Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)..... 394
Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)..... 394
Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)..... 395
Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) 396
Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 398
Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 399
Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 400
Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)..... 401
Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)..... 402
Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)..... 403
Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) 404
Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 405
Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 406
Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 407
Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)..... 408
Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)..... 409

Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)..... 410
Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) 411
Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 413
Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 414
Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 415
Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)..... 416
Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)..... 418
Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)..... 419
Tabelle 4-170: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)..... 420
Tabelle 4-171: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) 420
Tabelle 4-172: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)..... 421
Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 422
Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 423
Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 424
Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)..... 425
Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)..... 426
Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)..... 427
Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) 428
Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 429
Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 430

Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)..... 431
Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)..... 432
Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)..... 433
Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)..... 433
Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)..... 433
Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 434
Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 435
Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)..... 436
Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)..... 437
Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)..... 438
Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)..... 439
Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)..... 440
Tabelle 4-194: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 452
Tabelle 4-195: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31..... 454
Tabelle 4-196: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31 in RCT für indirekte Vergleiche..... 456
Tabelle 4-197: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 458
Tabelle 4-198: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 459
Tabelle 4-199: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)..... 460
Tabelle 4-200: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)..... 461
Tabelle 4-201: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)..... 461

Tabelle 4-202: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt) 461
Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 462
Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 463
Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 464
Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 464
Tabelle 4-207: Ergebnisse für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 465
Tabelle 4-208: Ergebnisse für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)..... 466
Tabelle 4-209: Ergebnisse für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg) 467
Tabelle 4-210: Ergebnisse für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg) 468
Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 468
Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 469
Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 470
Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 471
Tabelle 4-215: Ergebnisse für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 471
Tabelle 4-216: Ergebnisse für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 472
Tabelle 4-217: Ergebnisse für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 473
Tabelle 4-218: Ergebnisse für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 474
Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)..... 474
Tabelle 4-220: Ergebnisse für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 475
Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)..... 476

Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg) 477
Tabelle 4-223: Ergebnisse für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 477
Tabelle 4-224: Ergebnisse für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg) 478
Tabelle 4-225: Ergebnisse für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg) 479
Tabelle 4-226: Ergebnisse für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt) 480
Tabelle 4-227: Übersicht der Interaktions-p-Werte zwischen Brivaracetam und Lacosamid (Gesamt) pro subgruppenbildendem Faktor 486
Tabelle 4-228: Subgruppenergebnisse für „Schwerwiegende UE“ stratifiziert nach Region und Geschlecht 493
Tabelle 4-229: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 513
Tabelle 4-230: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 513
Tabelle 4-231: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 514
Tabelle 4-232: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 516
Tabelle 4-233: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Brivaracetam 589
Tabelle 4-234: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 590
Tabelle 4-235: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2015 609
Tabelle 4-236: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to December 15 610
Tabelle 4-237: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) InProcess & Other NonIndexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present 611
Tabelle 4-238: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2015 614
Tabelle 4-239: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2015 December 15 615
Tabelle 4-240: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) InProcess & Other NonIndexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present 616
Tabelle 4-241: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2015 619
Tabelle 4-242: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2015 December 15 620
Tabelle 4-243: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) InProcess & Other NonIndexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present 621

Tabelle 4-244: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Brivaracetam 632
Tabelle 4-245: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zum Vergleichswirkstoff Lacosamid 639
Tabelle 4-246: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zum Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin 658
Tabelle 4-247 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> . 671
Tabelle 4-248 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01114 672
Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01193 682
Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01252 692
Tabelle 4-251 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01253 703
Tabelle 4-252 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01254 714
Tabelle 4-253 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01358 725
Tabelle 4-254 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SP667..... 737
Tabelle 4-255 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SP754..... 745
Tabelle 4-256 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SP755..... 754
Tabelle 4-257 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EP0008 762
Tabelle 4-258 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BIA-2093-201 (Elger, 2007)..... 772
Tabelle 4-259 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BIA-2093-301 (Elger, 2009)..... 779
Tabelle 4-260 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BIA-2093-302 (Ben-Menachem, 2010)..... 786
Tabelle 4-261 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BIA-2093-303 (Gil-Nagel, 2009) 793
Tabelle 4-262 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BIA-2093-304 (Sperling, 2015)..... 800
Tabelle 4-263 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N01114 808
Tabelle 4-264 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N01193 814
Tabelle 4-265 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N01252 819
Tabelle 4-266 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N01253 825
Tabelle 4-267 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N01254 831
Tabelle 4-268 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N01358 837

Tabelle 4-269 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SP667 843
Tabelle 4-270 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SP754 849
Tabelle 4-271 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SP755 855
Tabelle 4-272 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EP0008 861
Tabelle 4-273 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BIA-2093-201 866
Tabelle 4-274 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BIA-2093-301 871
Tabelle 4-275 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BIA-2093-302 877
Tabelle 4-276 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BIA-2093-303 882
Tabelle 4-277 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BIA-2093-304 887

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für direkte Vergleiche 106

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für indirekte Vergleiche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Abbildung 3: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 149

Abbildung 4: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) 149

Abbildung 5: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) 149

Abbildung 6: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 153

Abbildung 7: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) 154

Abbildung 8: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) 154

Abbildung 9: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 163

Abbildung 10: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) 163

Abbildung 11: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) 164

Abbildung 12: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 165

Abbildung 13: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) 166

Abbildung 14: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) 166

Abbildung 15: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 168

Abbildung 16: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) 168

Abbildung 17: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) 168

Abbildung 18: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Brivaracetam (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio 169

Abbildung 19: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Brivaracetam (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio 170

Abbildung 20: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Brivaracetam (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin oder Lacosamid) vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio 170

Abbildung 21: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 172

Abbildung 22: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) 172

Abbildung 23: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) 172

Abbildung 24: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 174

Abbildung 25: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) 174

Abbildung 26: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) 175

Abbildung 27: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 176

Abbildung 28: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) 177

Abbildung 29: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) 177

Abbildung 30: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 179
Abbildung 31: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) 179
Abbildung 32: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) 179
Abbildung 33: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 181
Abbildung 34: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) 181
Abbildung 35: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) 182
Abbildung 36: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 183
Abbildung 37: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) 184
Abbildung 38: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) 184
Abbildung 39: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 186
Abbildung 40: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) 186
Abbildung 41: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) 186
Abbildung 42: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 188
Abbildung 43: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) 188
Abbildung 44: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) 189

Abbildung 45: Forest-Plot für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) ... 190
Abbildung 46: Forest-Plot für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) ... 191
Abbildung 47: Forest-Plot für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) ... 191
Abbildung 48: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 193
Abbildung 49: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) ... 193
Abbildung 50: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) ... 193
Abbildung 51: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31 -P“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) ... 199
Abbildung 52: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31-P“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) ... 199
Abbildung 53: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31-P“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin) ... 200
Abbildung 54: Forest-Plot für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) ... 201
Abbildung 55: Forest-Plot für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) ... 202
Abbildung 56: Forest-Plot für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) ... 203
Abbildung 57: Forest-Plot für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) ... 204
Abbildung 58: Forest-Plot für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) ... 205

Abbildung 59: Forest-Plot für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 207
Abbildung 60: Forest-Plot für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 208
Abbildung 61: Forest-Plot für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) 209
Abbildung 62: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid 230
Abbildung 63: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin 232
Abbildung 64: Netzwerkstruktur der indirekten Vergleiche Brivaracetam versus Lacosamid (A) und Brivaracetam versus Eslicarbazepin (B) für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ 289
Abbildung 65: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 294
Abbildung 66: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 295
Abbildung 67: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 296
Abbildung 68: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 297
Abbildung 69: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 298
Abbildung 70: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 299
Abbildung 71: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 300
Abbildung 72: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 301
Abbildung 73: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (200 mg/Tag) für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ 302
Abbildung 74: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (400 mg/Tag) für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ 302
Abbildung 75: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ 302
Abbildung 76: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 400 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ 303
Abbildung 77: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ 303

Abbildung 78: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 1200 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ 303
Abbildung 79: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ 303
Abbildung 80: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. 400 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ - ohne Studie BIA-2093-201 304
Abbildung 81: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ - ohne Studie BIA-2093-201 304
Abbildung 82: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. 1200 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ - ohne Studie BIA-2093-201 304
Abbildung 83: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ 305
Abbildung 84: Netzwerkstruktur der indirekten Vergleiche Brivaracetam versus Lacosamid (A) und Brivaracetam versus Eslicarbazepin (B) für Endpunkt „50%-Responder-Rate“ 307
Abbildung 85: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 312
Abbildung 86: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 313
Abbildung 87: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 314
Abbildung 88: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 315
Abbildung 89: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 316
Abbildung 90: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 318
Abbildung 91: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 319
Abbildung 92: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 319
Abbildung 93: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (200 mg/Tag) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ 320
Abbildung 94: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (400 mg/Tag) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ 321
Abbildung 95: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ 321
Abbildung 96: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 400 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ 321

Abbildung 97: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ 322
Abbildung 98: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (1200 mg/Tag) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ 322
Abbildung 99: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ 322
Abbildung 100: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. 400 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ - ohne Studie BIA-2093-201 323
Abbildung 101: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ - ohne Studie BIA-2093-201 323
Abbildung 102: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ - ohne Studie BIA-2093-201 323
Abbildung 103: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ 324
Abbildung 104: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ - ohne Studie BIA-2093-201 324
Abbildung 105: Netzwerkstruktur der indirekten Vergleiche Brivaracetam versus Lacosamid (A) und Brivaracetam versus Eslicarbazepin (B) für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 327
Abbildung 106: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 335
Abbildung 107: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 336
Abbildung 108: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 337
Abbildung 109: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 338
Abbildung 110: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 339
Abbildung 111: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 340
Abbildung 112: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 341
Abbildung 113: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 342
Abbildung 114: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 343

Abbildung 115: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 344
Abbildung 116: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 345
Abbildung 117: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 346
Abbildung 118: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 348
Abbildung 119: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 349
Abbildung 120: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 351
Abbildung 121: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüchen aufgrund UE“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 352
Abbildung 122: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 353
Abbildung 123: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo - ohne Studie EP0008 354
Abbildung 124: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio 355
Abbildung 125: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 356
Abbildung 126: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio 356
Abbildung 127: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 357
Abbildung 128: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo - ohne Studie EP0008 358
Abbildung 129: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio 359
Abbildung 130: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 360
Abbildung 131: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio 360
Abbildung 132: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 361
Abbildung 133: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio 362
Abbildung 134: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 363

Abbildung 135: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio 364
Abbildung 136: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 365
Abbildung 137: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio 366
Abbildung 138: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 367
Abbildung 139: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) – ohne Studie EP0008 368
Abbildung 140: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio 368
Abbildung 141: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 369
Abbildung 142: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 370
Abbildung 143: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 371
Abbildung 144: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 373
Abbildung 145: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 374
Abbildung 146: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 375
Abbildung 147: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 375
Abbildung 148: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 376
Abbildung 149: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 377
Abbildung 150: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 378
Abbildung 151: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 379
Abbildung 152: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 380
Abbildung 153: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 381
Abbildung 154: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 382

Abbildung 155: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 383
Abbildung 156: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 384
Abbildung 157: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 385
Abbildung 158: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 386
Abbildung 159: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 387
Abbildung 160: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 388
Abbildung 161: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 389
Abbildung 162: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 390
Abbildung 163: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 391
Abbildung 164: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 392
Abbildung 165: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 393
Abbildung 166: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 395
Abbildung 167: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 396
Abbildung 168: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 397
Abbildung 169: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 397
Abbildung 170: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 398
Abbildung 171: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 399
Abbildung 172: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 400
Abbildung 173: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 401
Abbildung 174: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 402

Abbildung 175: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 403
Abbildung 176: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 404
Abbildung 177: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 405
Abbildung 178: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 406
Abbildung 179: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 407
Abbildung 180: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 408
Abbildung 181: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 409
Abbildung 182: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 410
Abbildung 183: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 411
Abbildung 184: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 412
Abbildung 185: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 413
Abbildung 186: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 414
Abbildung 187: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 415
Abbildung 188: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 416
Abbildung 189: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 417
Abbildung 190: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 418
Abbildung 191: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 419
Abbildung 192: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 421
Abbildung 193: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 422
Abbildung 194: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 423

Abbildung 195: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 424
Abbildung 196: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 425
Abbildung 197: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 426
Abbildung 198: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 427
Abbildung 199: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 428
Abbildung 200: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 429
Abbildung 201: Forest-Plot für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 430
Abbildung 202: Forest-Plot für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 431
Abbildung 203: Forest-Plot für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 432
Abbildung 204: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 434
Abbildung 205: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 435
Abbildung 206: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 436
Abbildung 207: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 437
Abbildung 208: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 438
Abbildung 209: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo 439
Abbildung 210: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 440
Abbildung 211: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) 441
Abbildung 212: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (200 mg/Tag) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 442
Abbildung 213: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (400 mg/Tag) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 443
Abbildung 214: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 444

Abbildung 215: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 400 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 445
Abbildung 216: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 446
Abbildung 217: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 1200 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 447
Abbildung 218: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 448
Abbildung 219: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ - ohne Studie BIA-2093-201 449
Abbildung 220: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 450
Abbildung 221: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ - ohne Studie BIA-2093-201 451
Abbildung 222: Netzwerkstruktur der indirekten Vergleiche Brivaracetam versus Lacosamid (A) und Brivaracetam versus Eslicarbazepin (B) für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31 453
Abbildung 223: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 459
Abbildung 224: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 459
Abbildung 225: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 460
Abbildung 226: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT; Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo 462
Abbildung 227: Forest-Plot für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 463
Abbildung 228: Forest-Plot für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 463
Abbildung 229: Forest-Plot für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 464
Abbildung 230: Forest-Plot für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 465
Abbildung 231: Forest-Plot für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 466
Abbildung 232: Forest-Plot für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 466
Abbildung 233: Forest-Plot für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 467

Abbildung 234: Forest-Plot für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 468
Abbildung 235: Forest-Plot für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 469
Abbildung 236: Forest-Plot für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 469
Abbildung 237: Forest-Plot für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 470
Abbildung 238: Forest-Plot für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 471
Abbildung 239: Forest-Plot für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 472
Abbildung 240: Forest-Plot für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 472
Abbildung 241: Forest-Plot für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 473
Abbildung 242: Forest-Plot für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 474
Abbildung 243: Forest-Plot für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 475
Abbildung 244: Forest-Plot für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 475
Abbildung 245: Forest-Plot für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 476
Abbildung 246: Forest-Plot für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 477
Abbildung 247: Forest-Plot für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 478
Abbildung 248: Forest-Plot für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 478
Abbildung 249: Forest-Plot für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo 479
Abbildung 250: Forest-Plot für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo 480
Abbildung 251: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (200 mg/Tag) für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand von QOLIE-31 481
Abbildung 252: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (400 mg/Tag) für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand von QOLIE-31 482

Abbildung 253: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand von QOLIE-31 482
Abbildung 254: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ 483
Abbildung 255: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. 1200 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ 483
Abbildung 256: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ 483
Abbildung 257: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ 484
Abbildung 258: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ stratifiziert nach Geschlecht 489
Abbildung 259: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ stratifiziert nach Region 490
Abbildung 260: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ stratifiziert nach Region - Indirekter Vergleich gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid 491
Abbildung 261: Subgruppenergebnisse für „Schwerwiegende UE“ stratifiziert nach Region - Indirekter Vergleich gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid 492
Abbildung 262: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ stratifiziert nach Region und Geschlecht - Indirekter Vergleich gegenüber Lacosamid (Gesamt) 494
Abbildung 263: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ stratifiziert nach Region 495
Abbildung 264: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ stratifiziert nach Region - Indirekter Vergleich gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid 496
Abbildung 265: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ stratifiziert nach Region - Indirekter Vergleich gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid 497
Abbildung 266: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ stratifiziert nach Geschlecht 499
Abbildung 267: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ stratifiziert nach Anzahl vorherig eingenommener Antikonvulsiva 501
Abbildung 268: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ stratifiziert nach Anzahl vorherig eingenommener Antikonvulsiva - Indirekter Vergleich gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid 501
Abbildung 269: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ stratifiziert nach Anzahl vorherig eingenommener Antikonvulsiva - Indirekter Vergleich gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid 502
Abbildung 270: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ stratifiziert nach Geschlecht 504
Abbildung 271: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ stratifiziert nach Geschlecht - Indirekter Vergleich gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid 504

Abbildung 272: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ stratifiziert nach Geschlecht - Indirekter Vergleich gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid 505
Abbildung 273: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ stratifiziert nach Region 506
Abbildung 274: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ stratifiziert nach Region - Indirekter Vergleich gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid 507
Abbildung 275: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ stratifiziert nach Region - Indirekter Vergleich gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid 508
Abbildung 276: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01114 681
Abbildung 277: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01193 691
Abbildung 278: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01252 702
Abbildung 279: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01253 713
Abbildung 280: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01254 724
Abbildung 281: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01358 736
Abbildung 282: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie SP667 744
Abbildung 283: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie SP754 753
Abbildung 284: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie SP755 761
Abbildung 285: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie EP0008 771
Abbildung 286: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie BIA-2093-201 (Elger, 2007) 778
Abbildung 287: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie BIA-2093-301 (Elger, 2009) 785
Abbildung 288: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie BIA-2093-302 (Ben-Menachem, 2010) 792
Abbildung 289: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie BIA-2093-303 (Gil-Nagel, 2009) 799
Abbildung 290: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie BIA-2093-304 (Sperling, 2015) 806

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse event/Unerwünschtes Ereignis
AED	Antiepileptic Drug/Antikonvulsivum
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BGI	Berufsgenossenschaftliche Informationen
BID/b.i.d.	Bis in die/zweimal täglich
BMI	Body Mass Index/ Körpermassenindex
BRV	Brivaracetam
bzw.	Beziehungsweise
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CAS	Chemical Abstracts Service
CGI	Clinical Global Impression
CGIC	Clinical Global Impression of Change
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRC	Central Randomization Center/Zentrales Randomisierungszentrum
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM Reviews	Evidence Based Medicine Reviews
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	Gesundheitsfragebogen EuroQoL-5
ESL	Eslicarbazepin/Eslicarbazepinacetat
EU-CTR	Europäische Union-Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GdB	Grad der Behinderung
GdS	Grad der Schädigungsfolgen
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
I-GES	Investigator's Global Evaluation Scale
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ILAE	International League Against Epilepsy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
iv	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
IXRS	Interactive Voice and Web Response System
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KS	Krankheitsschwere
LCM	Lacosamid
LEV	Levetiracetam
LTFU	Long-term follow-up/Langzeit-Beobachtungsstudie
Max	Maximal
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modified Intention to treat
Min	Minimal
n. b.	Nicht bestimmbar
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N.A.	Nicht anwendbar
OR	Odds Ratio
PBO	Placebo
P-GES	Patient's Global Evaluation Scale
PGIC	Patient's Global Impression of Change
PGS	Primary generalized seizure/Primär generalisierte Anfälle
POS	Partial onset seizure/fokale Anfälle
QD	Quaque die/einmal täglich
QoL	Quality of Life/Gesundheitsbezogene Lebensqualität
QOLIE	Quality of Life in Epilepsy Inventory
RCT	Randomized Controlled Trial/Randomisierte kontrollierte Studie

RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
S.	Seite
SAE	Serious adverse event/Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standard Deviation/Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
VNS	Vagusnervstimulation
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel

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.

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

Brivaracetam wurde am 14.01.2016 zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie zugelassen.

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Brivaracetam bei der Zusatzbehandlung fokaler Anfälle im Sinne der oben genannten Indikation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen eines Beratungsgespräches am 11.12.2014, Beratungsanforderung 2014-B-102, die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

> „Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikation bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:
>
> Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid."

UCB Pharma GmbH stimmt der vom G-BA bestimmten Vergleichstherapie zu.

Da im klinischen Entwicklungsprogramm die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam durch Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen wurde und im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Registersuche keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, wird der Zusatznutzen durch adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber der zVT dargestellt und quantifiziert. Als Brückenkomparator dient Placebo.

Aus der Liste des G-BA wurden als Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin gewählt, siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2. Die Wahl der Vergleichswirkstoffe ist durch die sich überdeckenden Durchführungszeiträume der Studienprogramme von Brivaracetam, Lacosamid und Eslicarbazepin begründet. Dies ermöglichte die Durchführung von qualitativ hochwertigen indirekten Vergleichen, da die Studienteilnehmer aus derselben Patientengeneration rekrutiert wurden. Es lagen vergleichbare Therapierichtlinien, Industriestandards und Zulassungspraktiken vor. Zur Behandlung der Patienten der verschiedenen Studien stand eine vergleichbare Auswahl antikonvulsiver Wirkstoffe zur Verfügung, wodurch die Vergleichbarkeit der Basistherapien gegeben ist. Weiterhin waren krankheitsspezifische Charakteristika bei den Patienten in den verschiedenen Studien vergleichbar. Es ist daher von einer homogenen Patientenpopulation in den verschiedenen Studien auszugehen. Insgesamt führt die Auswahl der beiden zuletzt von der European

Medicines Agency (EMA) zugelassenen und in Deutschland vertriebenen Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin (Zulassungsdatum 29.08.2008 bzw. 21.04.2009) aus der Liste des G-BA zu einem Idealtypus eines indirekten Vergleiches.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Brivaracetam wird in dem vorliegenden Dossier anhand der folgenden patientenrelevanten und in der Indikation „Epilepsie“ etablierten Endpunkte dargestellt:

- Anfallsfreiheit
- 50%-Responder-Rate
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

  Schwerwiegende UE, Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE, UE-Rate, Ataxie/abnormale Koordination, Diplopie, Erbrechen, Fatigue, Kopfschmerz, Schwindel, Somnolenz, Übelkeit, Verschwommenes Sehen, Vertigo

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) gemessen anhand des validierten Fragebogens Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE)-31, bzw. QOLIE-31-P, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Im Sinne einer umfassenden Begutachtung werden insgesamt 3 Gruppen von indirekten Vergleichen durchgeführt: Brivaracetam gegen Lacosamid, Brivaracetam gegen Eslicarbazepin, sowie Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse von Lacosamid und Eslicarbazepin.

Die Therapie mit Brivaracetam kann mit einer bereits therapeutisch wirksamen Dosierung begonnen werden. Im klinischen Studienprogramm zu Brivaracetam wurde gezeigt, dass sich die zugelassenen Dosierungen nicht signifikant in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit unterscheiden. Insofern können für Brivaracetam die zusammengenommenen Dosierungen (gepoolte Dosierungen) als die für einen indirekten Vergleich heranzuziehende Datengrundlage verwendet werden, siehe Abschnitt 4.3.1.3.2. Während Brivaracetam innerhalb des zugelassenen Dosis-Bereichs von 50 mg/Tag–200 mg/Tag keine signifikant unterschiedliche Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweist, sind für Lacosamid und Eslicarbazepin deutliche Unterschiede in beiden Bereichen für die zugelassenen Dosierungen zu beobachten, siehe Abschnitt 4.3.2.1.3. Somit müssen zur vollständigen Darstellung der vorliegenden Informationen zusätzlich zu den Vergleichen mit den zusammengenommenen Dosierungen, Vergleiche gegen die einzelnen zugelassenen Dosierungen der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin präsentiert werden.

Datenquellen

Zur Bearbeitung der Fragestellung des vorliegenden Dossiers wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) verwendet. Um alle verfügbaren RCT im Anwendungsgebiet zum zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) und den Vergleichswirkstoffen für die Zusatznutzenbewertung zu verwenden, wurde eine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt, siehe Abschnitte 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1. Durchsucht wurden sowohl öffentlich zugängliche als auch unternehmenseigene Datenbanken. Es wurden systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE, Embase und im Cochrane Central Register of Controlled Trials, sowie Registersuchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt.

Die folgenden Placebo-kontrollierten Studien wurden identifiziert und zur Zusatznutzen-bewertung über indirekte Vergleiche herangezogen, siehe Abschnitt 4.6:

- Brivaracetam vs. Placebo: N01114, N01193, N01252, N01253, N01254, N01358
- Lacosamid vs. Placebo: SP667, SP754, SP755, EP0008
- Eslicarbazepin vs. Placebo: BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303, BIA-2093-304

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien, die für die Beantwortung der Fragestellung potenziell relevant sind, werden in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 dargestellt.

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

Nach Verfahrungsordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) handelt es sich bei den für die Zusatznutzenbewertung herangezogenen Studien um Nachweise, die auf Daten des Evidenzlevels Ib beruhen. Die zur Zusatznutzenbewertung herangezogenen Studien weisen insgesamt ein geringes Verzerrungspotenzial auf und sind vergleichbar bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien und Charakteristika der Interventionen und Patientenpopulationen. Es lagen analoge Operationalisierungen der zur Zusatznutzenbewertung herangezogenen Endpunkte in den Studien vor. Die Ergebnisse konnten bei Homogenität in Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden.

Somit lassen sich unter Verwendung der gepoolten Effektschätzer aus den Einzelstudien adjustierte indirekte Vergleiche zwischen Brivaracetam und den Wirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin über den Brückenkomparator “Placebo“ durchführen.

Für adjustierte indirekte Vergleiche wird die Ergebnissicherheit in der Regel als **„Hinweis“** eingestuft. UCB Pharma GmbH folgt dieser Einschätzung. Es wird jedoch auf die besondere Qualität der indirekten Vergleiche hingewiesen, so dass auch eine höherwertige Einschätzung der Ergebnissicherheit als möglich erscheint. Die folgenden Punkte beschreiben zusammengefasst, warum im vorliegenden Fall qualitativ hochwertige indirekte Vergleiche resultieren:

1. UCB Pharma S.A. ist Zulassungsinhaber von Brivaracetam und Lacosamid. Daher war die Verwendung von patientenindividuellen Daten für Brivaracetam und Lacosamid möglich.

2. Es waren ausführliche Untersuchungen von Interaktionen zwischen Behandlung (Brivaracetam bzw. Lacosamid) und Baseline-Faktoren (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere/-stadium, Region) für jeden Endpunkt möglich. Diese besondere Qualität der Auswertung ist nur auf Basis individueller Patientendaten möglich (im Gegensatz zu sonst üblichen Publikationsdaten).

3. Es wurde nicht nur ein indirekter Vergleich gerechnet, sondern 2 indirekte Vergleiche.

4. Beide indirekten Vergleiche bestätigen sich gegenseitig in ihrer Gesamtaussage.

5. Es zeigte sich eine Konsistenz sowohl auf Endpunkt-Ebene als auch über die Vergleichswirkstoffe hinweg:

    a. Für die zusammengenommenen Dosierungen sind alle 3 übergeordneten Verträglichkeitsendpunkte (Schwerwiegende UE, Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE, UE-Rate) deutlich vorteilhafter für Brivaracetam – sowohl gegenüber Lacosamid als auch gegenüber Eslicarbazepin. Alle entsprechenden Relativen Risiken liegen konsistent unterhalb von 1.

    b. Auch die einzelnen UE sind bezüglich ihrer Relativen Risiken im indirekten Vergleich bemerkenswert ähnlich für die unterschiedlichen Vergleichswirkstoffe: eine meta-analytische Kombination über beide Vergleichswirkstoffe hinweg bestätigt für die zusammengenommenen Dosierungen eine Homogenität gemäß des strengen Kriteriums $p>0,2$ für alle einzelnen UE.

6. Die Tatsache, dass mit Vergleichswirkstoffen aus sich überdeckenden Entwicklungszeiträumen verglichen werden konnte, führt zu Resultaten unter vergleichbaren Therapierichtlinien, Zulassungspraktiken und Begleitmedikationen innerhalb derselben Patientengeneration. Dies ist ein entscheidender Vorteil der durchgeführten indirekten Vergleiche.

7. Für Lacosamid zeigen sich in der relevanten Subgruppe europäischer Daten (Region „Europa“) für die Endpunkte „Schwerwiegende UE“ und „Übelkeit“ nahezu so genannte „dramatische Effekte“, so dass die Ergebnissicherheit deutlich höher ist, als

es die Schwellenwerte für die obere Konfidenzintervallgrenze von 0,75 oder 0,8 (die deutlichst unterschritten werden) vermuten lassen.

8. Die Vergleiche gegen die kombinierten Ergebnisse der Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien ermöglichten aufgrund der hohen Fallzahl eine wesentlich genauere Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam, als dies üblicherweise der Fall ist. Die Datenbasis für den Vergleich gegen Lacosamid und Eslicarbazepin ist mit insgesamt 1940 Brivaracetam-Patienten ohne begleitende Eslicarbazepin-Behandlung, 1846 Brivaracetam-Patienten ohne begleitende Lacosamid-Behandlung, plus 1652 Lacosamid-Patienten plus 1796 Eslicarbazepin-Patienten, umfangreich (Safety Population). Insgesamt konnten für die Analysen deutlich mehr als 5000 Patienten herangezogen werden.

Obwohl die Aussagekraft der Nachweise insgesamt als hoch angesehen wird, wird in diesem Dossier konservativ von der Ergebnissicherheit „Hinweis“ ausgegangen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der Nutzen von Brivaracetam in der Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie wurde in randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien nachgewiesen, auf deren Grundlage die europäische Zulassung erteilt wurde.

Der medizinische Zusatznutzen von Brivaracetam wurde anhand von indirekten Vergleichen über den Brückenkomparator “Placebo” bestimmt. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden zur Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens verwendet: „Anfallsfreiheit“, „50%-Responder-Rate“, „Unerwünschte Ereignisse“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“.

Zur Zusatznutzenbewertung von Brivaracetam wurden sowohl indirekte Vergleiche gegen die Einzeldosierungen der Vergleichswirkstoffe, als auch gegen die zusammengenommenen Dosierungen der einzelnen Vergleichswirkstoffe durchgeführt. Unter „zusammengenommenen Dosierungen“ werden im vorliegenden Dossier die gepoolten Dosierungen verstanden. Die Analyse zusammengenommener Dosierungen zu einzelnen Vergleichswirkstoffen wird in den folgenden Ergebnisbeschreibungen auch durch den Zusatz „Gesamt“ kenntlich gemacht, bzw. als „Gesamt“ bezeichnet.

Darüber hinaus sind auch indirekte Vergleiche gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe durchgeführt worden. Dies geschah für die zusammengenommenen Dosierungen beider Vergleichswirkstoffe.

Anfallsfreiheit

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ wurden indirekte Vergleiche gegen Lacosamid (200 mg/Tag, 400 mg/Tag und Gesamt), Eslicarbazepin (400 mg/Tag, 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag und Gesamt), sowie gegen die kombinierten Ergebnisse für Lacosamid und Eslicarbazepin (jeweils Gesamt) durchgeführt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag, 400 mg/Tag, sowie für die zusammengenommenen Dosierungen einen numerischen Vorteil von Brivaracetam, der keine statistische Signifikanz erreichte.

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten für 400 mg/Tag Eslicarbazepin einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,18 mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von [0,05; 0,64] (p=0,0085). Für die Eslicarbazepin-Dosierungen von 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag und die zusammengenommenen Dosierungen wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ **ein erheblicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die Eslicarbazepin-Dosierungen 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag und gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab einen numerischen Vorteil von Brivaracetam ohne statistische Signifikanz.

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“

In der Zusammenschau ergibt sich damit für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ **ein erheblicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin. Für diese niedrigste Eslicarbazepin-Dosis konnte in den Originalstudien keine signifikante Wirksamkeit gegenüber Placebo gezeigt werden, so dass der erhebliche Zusatznutzen schlüssig nachvollzogen werden kann.

50%-Responder-Rate

Für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ wurden indirekte Vergleiche gegen Lacosamid (200 mg/Tag, 400 mg/Tag und Gesamt), Eslicarbazepin (400 mg/Tag, 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag und Gesamt), sowie gegen die kombinierten Ergebnisse für Lacosamid und Eslicarbazepin (jeweils Gesamt) durchgeführt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag, 400 mg/Tag, sowie für die zusammengenommenen Dosierungen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten weder für die Eslicarbazepin-Dosierungen 400 mg/Tag, 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag, noch für die zusammengenommenen Dosierungen statistisch signifikante Unterschiede.

Für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“

Für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ ist in der Zusammenschau der indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegenüber den Vergleichswirkstoffen Eslicarbazepin, Lacosamid und den kombinierten Ergebnissen beider Vergleichswirkstoffe ein Zusatznutzen nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurden indirekte Vergleiche gegen Lacosamid (200 mg/Tag, 400 mg/Tag und Gesamt), Eslicarbazepin (400 mg/Tag, 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag und Gesamt), sowie gegen die kombinierten Ergebnisse für Lacosamid und Eslicarbazepin (jeweils Gesamt) durchgeführt. Betrachtet wurden „Schwerwiegende UE“,

„Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“, „UE-Rate“ sowie einzelne UE, die bekannte und spezifische Nebenwirkungen für Antikonvulsiva darstellen.

Schwerwiegende UE

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber allen betrachteten Dosierungen des Vergleichswirkstoffes Lacosamid. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,36 mit einem 95%-KI von [0,16; 0,83] (p=0,0160). Für 400 mg/Tag Lacosamid wurde ein RR von 0,30 mit einem 95%-KI von [0,14; 0,63] (p=0,0015) gefunden, und für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,32 mit einem 95%-KI von [0,15; 0,67] (p=0,0023). Die Inzidenz der Schwerwiegenden UE betrug mehr als 5% für jede der betrachteten Lacosamid-Dosierungen (200 mg/Tag, 400 mg/Tag und zusammengenommene Dosierungen).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid, sowie ein **erheblicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid und ein erheblicher Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen von Lacosamid.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen 800 mg/Tag Eslicarbazepin einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,34 mit einem 95%-KI von [0,12; 0,98] (p=0,0457). Für die Eslicarbazepin-Dosierungen von 400 mg/Tag, 1200 mg/Tag und für die zusammengenommenen Dosierungen wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ **ein geringer Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die Eslicarbazepin-Dosierungen 400 mg/Tag und 1200 mg/Tag und gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ bei einem RR von 0,36 mit einem 95%-KI von [0,19; 0,70] (p=0,0023) einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam. Die gemeinsame Inzidenz unter Lacosamid- oder Eslicarbazepin-Behandlung betrug 4.9% (<5%).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber den kombinierten Ergebnissen der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin.

Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen 400 mg/Tag Lacosamid einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,52 mit einem 95%-KI von [0,28; 0,97] (p=0,0386). Da bei Therapieabbruch keine weitere Wirksamkeit des Antikonvulsivums erfolgen kann, ist zur Bestimmung des Zusatznutzens das obere Konfidenzintervall mit 1,0 zu vergleichen, nicht mit 0,9. Für die Lacosamid-Dosierung von 200 mg/Tag und für die zusammengenommenen Dosierungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ **ein geringer Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen 400 mg/Tag Lacosamid. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die Lacosamid-Dosierung 200 mg/Tag und gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen von Lacosamid ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen 1200 mg/Tag Eslicarbazepin einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,42 mit einem 95%-KI von [0,20; 0,90] (p=0,0247), wobei das obere Konfidenzintervall 0,90 unterschreitet (mit 0,897). Die Meta-Analyse der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage mit p=0,1419 und mäßig gleichgerichteten Effekten. Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Aus diesem Grund wird die Ergebnissicherheit für diesen Vergleich als „Anhaltspunkt“ und nicht als „Hinweis“ gewertet. Für die Eslicarbazepin-Dosierungen von 400 mg/Tag, 800 mg/Tag und für die zusammengenommenen Dosierungen wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen 1200 mg/Tag Eslicarbazepin. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die Eslicarbazepin-Dosierungen 400 mg/Tag und 800 mg/Tag und gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

UE-Rate

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „UE-Rate“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen 400 mg/Tag Lacosamid einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,90 mit einem 95%-KI von [0,82; 0,997] (p=0,0431). Für die Lacosamid-Dosierung von 200 mg/Tag und für die zusammengenommenen Dosierungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für den Endpunkt „UE-Rate“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid, trotz statistischer Signifikanz gegenüber der 400 mg/Tag Lacosamid-Dosierung, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „UE-Rate“ der Eslicarbazepin-Daten wird aus Gründen der nicht vorhandenen Homogenität für das Relative Risiko (p=0,0275 für die zusammengenommenen Dosierungen) das Effektmaß des Odds Ratios (OR) verwendet (p=0,5687 für die zusammengenommenen Dosierungen und p>0,2 für alle Dosisbetrachtungen), siehe „Allgemeine Methoden, Version 4.2.“, S.175, (IQWiG, 2015b).

Die indirekten Vergleiche gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten statistisch signifikante Vorteile für Brivaracetam gegen die Eslicarbazepin-Dosierungen 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag und für die zusammengenommenen Dosierungen. Für die Dosierung 400 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam beobachtet, der keine statistische Signifikanz erreichte. Der deutlichste Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin wurde für die Dosis von 1200 mg/Tag Eslicarbazepin festgestellt (OR=0,48; 95%-KI [0,35; 0,68]; p<0,0001).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „UE-Rate“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin für die Dosierung von 1200 mg/Tag. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die Eslicarbazepin-Dosierungen 400 mg/Tag, 800 mg/Tag und den zusammengenommenen Dosierungen von

Eslicarbazepin ist ein Zusatznutzen nicht belegt (trotz statistischer Signifikanz gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin und den zusammengenommenen Dosierungen).

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „UE-Rate“ einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam. Das RR lag bei 0,89, 95%-KI [0,80; 0,99] (p=0,0384). Aufgrund von Heterogenität wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie EP0008 durchgeführt. Diese ergab bei einer homogenen Datenlage (p=0,2286) RR=0,87; 95%-KI [0,78; 0,96]; p=0,0068.

Für den Endpunkt „UE-Rate“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin, trotz statistischer Signifikanz, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ataxie/abnormale Koordination

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid für keine der untersuchten Dosierungen statistisch signifikante Unterschiede.

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin für keine der untersuchten Dosierungen statistisch signifikante Unterschiede.

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse des indirekten Vergleiches gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Diplopie

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „Diplopie“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid statistisch signifikante Vorteile für Brivaracetam für die Lacosamid-Dosierung 400 mg/Tag und für die zusammengenommenen Dosierungen. Für 200 mg/Tag Lacosamid wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Für 400 mg/Tag Lacosamid ergab sich ein RR von 0,18 mit einem 95%-KI von [0,05; 0,65] (p=0,0088) und für die zusammengenommenen Dosierungen ein RR von 0,21 mit einem 95%-KI von [0,06; 0,77] (p=0,0184).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Diplopie“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag und ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen des Vergleichswirkstoffs Lacosamid. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen 200 mg/Tag Lacosamid ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „Diplopie“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin statistisch signifikante Vorteile für Brivaracetam gegenüber der Eslicarbazepin-Dosierung 1200 mg/Tag und den zusammengenommenen Dosierungen. Für 400 mg/Tag und 800 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin lag ein RR von 0,23 mit einem 95%-KI von [0,06; 0,84] (p=0,0264) vor, für die zusammengenommenen Dosierungen ein RR von 0,27 mit einem 95%-KI von [0,08; 0,97] (p=0,0439).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Diplopie“ **ein geringer Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die Eslicarbazepin-Dosierungen 400 mg/Tag und 800 mg/Tag und die zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin ist, trotz statistischer Signifikanz gegenüber den zusammengenommenen Eslicarbazepin-Dosierungen, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse des indirekten Vergleiches gegen Lacosamid/Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Diplopie“ bei einem RR von 0,24 mit einem 95%-KI von [0,07; 0,79] (p=0,0183) einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Diplopie“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin.

Erbrechen

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „Erbrechen“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam gegenüber 400mg/Tag Lacosamid mit einem RR von 0,36 und einem 95%-KI von [0,14; 0,94] (p=0,0373). Für 200 mg/Tag Lacosamid und für die zusammengenommenen Dosierungen wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte.

Für den Endpunkt „Erbrechen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid, trotz statistischer Signifikanz gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 vergleichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „Erbrechen“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin mit einem RR von 0,34 und einem 95%-KI von [0,12; 0,98] (p=0,0456). Für 400 mg/Tag und 800 mg/Tag Eslicarbazepin, sowie für die zusammengenommenen Dosierungen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden.

Für den Endpunkt „Erbrechen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin, trotz statistischer Signifikanz gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 vergleichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Erbrechen“ keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Für den Endpunkt „Erbrechen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Fatigue

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „Fatigue“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid für keine der untersuchten Dosierungen (200 mg/Tag, 400 mg/Tag und Gesamt) statistisch signifikante Unterschiede.

Für den Endpunkt „Fatigue“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „Fatigue“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin für keine der untersuchten Dosierungen (400 mg/Tag, 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag und Gesamt) statistisch signifikante Unterschiede.

Für den Endpunkt „Fatigue“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Fatigue“ keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Für den Endpunkt „Fatigue“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Kopfschmerzen

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid numerische Vorteile für Brivaracetam im Vergleich zu 200 mg/Tag Lacosamid und für die zusammengenommenen Dosierungen, die keine statistische Signifikanz erreichten. Der Vergleich gegen 400 mg/Tag Lacosamid ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam mit einem RR von 0,61 und einem 95%-KI von [0,37; 0,9998] (p=0,0499).

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid, trotz statistischer Signifikanz gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff 1200 mg/Tag Eslicarbazepin bei einem RR von 0,59 und einem 95%-KI von [0,37; 0,93] (p=0,0248) einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam. Für 400 mg/Tag und 800 mg/Tag Eslicarbazepin, sowie für die zusammengenommenen Dosierungen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden.

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin, trotz statistischer Signifikanz gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam mit einem RR von 0,69 und einem KI von [0,47; 0,996] (p=0,0478).

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin, trotz statistischer Signifikanz, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0.

Schwindel

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Endpunkt „Schwindel“ für 400 mg/Tag Lacosamid einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam mit einem RR von 0,49 mit einem 95%-KI von [0,30; 0,78] (p=0,0025). Für die Lacosamid-Dosierung von 200 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Endpunkt „Schwindel“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid. Das RR lag bei 0,57, das 95%-KI bei [0,36; 0,91] (p=0,0177).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Schwindel“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen 200 mg/Tag Lacosamid und die zusammengenommenen Lacosamid-Dosierungen ist, trotz statistischer Signifikanz gegenüber den zusammengenommenen Lacosamid-Dosierungen, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten für den Endpunkt „Schwindel“ bei einer Dosierung von 1200 mg/Tag Eslicarbazepin einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,48 mit einem 95%-KI von [0,30; 0,78] (p=0,0028). Für die Eslicarbazepin-Dosierungen von 400 mg/Tag und 800 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Endpunkt „Schwindel“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin. Das RR lag bei 0,62, das 95%-KI bei [0,39; 0,99] (p=0,0446).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Schwindel“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen 1200 mg/Tag Eslicarbazepin. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die Eslicarbazepin-Dosierungen von 400 mg/Tag und 800 mg/Tag und die zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin ist, trotz statistischer Signifikanz gegenüber den zusammengenommenen Eslicarbazepin-Dosierungen, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Schwindel“ bei einem RR von 0,58 mit einem 95%-KI von [0,38; 0,89] (p=0,0114) einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Schwindel“ **ein geringer Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin.

Somnolenz

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Endpunkt „Somnolenz“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag, 400 mg/Tag sowie für die zusammengenommenen Dosierungen.

Für den Endpunkt „Somnolenz“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten für den Endpunkt „Somnolenz“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Dosierungen 400 mg/Tag, 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag Eslicarbazepin sowie für die zusammengenommenen Dosierungen.

Für den Endpunkt „Somnolenz“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Somnolenz“ keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Für den Endpunkt „Somnolenz“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Übelkeit

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Endpunkt „Übelkeit“ bei 400 mg/Tag Lacosamid einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam mit einem RR von 0,42 mit einem 95%-KI von [0,22; 0,82] (p=0,0111). Für die Lacosamid-Dosierung von 200 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Endpunkt „Übelkeit“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam mit einem RR von 0,48 und einem 95%-KI von [0,24; 0,95] (p=0,0362).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Übelkeit“ **ein geringer Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die 200 mg/Tag Lacosamid und die zusammengenommenen Dosierungen von Lacosamid ist, trotz statistischer Signifikanz gegenüber den zusammengenommenen Lacosamid-Dosierungen, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten für den Endpunkt „Übelkeit“ für die Dosierung 1200 mg/Tag Eslicarbazepin einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,29 mit einem 95%-KI von [0,14; 0,60] (p=0,0009). Für die Eslicarbazepin-Dosierungen von 400 mg/Tag und 800 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Endpunkt „Übelkeit“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin mit einem RR von 0,39 mit einem 95%-KI von [0,19; 0,79] (p=0,0092).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Übelkeit“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin und ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen 400 mg/Tag und 800 mg/Tag Eslicarbazepin ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Übelkeit“ bei einem RR von 0,43 und einem 95%-KI von [0,24; 0,75] (p=0,0034) einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Übelkeit“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin.

Verschwommenes Sehen

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag und die zusammengenommenen Dosierungen.

Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ jeweils einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin, der keine statistische Signifikanz für die Eslicarbazepin-Dosierungen 400 mg/Tag, 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag Eslicarbazepin, sowie für die zusammengenommenen Dosierungen erzielte.

Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Vertigo

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Endpunkt „Vertigo“ für 200 mg/Tag einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam mit einem RR von 0,26 und einem 95%-KI von [0,07; 0,91] (p=0,0358). Für die Lacosamid-Dosierung von 400 mg/Tag wurde ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid gefunden; das RR für den Vergleich gegen 400 mg/Tag

Lacosamid betrug 0,25 mit einem 95%-KI von [0,07; 0,89] (p=0,0318). Auch für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Endpunkt „Vertigo“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid mit einem RR von 0,26 mit einem 95%-KI von [0,08; 0,88] (p=0,0301).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Vertigo“ **ein geringer Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid und ein geringer Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen 200 mg/Tag Lacosamid ist, trotz statistischer Signifikanz, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten für den Endpunkt „Vertigo“ für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,11 mit einem 95%-KI von [0,03; 0,47] (p=0,0029). Für die Eslicarbazepin-Dosierungen von 400 mg/Tag und 800 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Endpunkt „Vertigo“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin mit einem RR von 0,17 mit einem 95%-KI von [0,04; 0,71] (p=0,0152).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Vertigo“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin und ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen 400 mg/Tag und 800 mg/Tag Eslicarbazepin ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Vertigo“ bei einem RR von 0,21 mit einem 95%-KI von [0,07; 0,59] (p=0,0032) einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Vertigo“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

In der Zusammenschau ergibt sich damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“, der sich aus den Ergebnissen zu den Schwerwiegenden UE, Diplopie, Schwindel, Übelkeit und Vertigo ableiten lässt.

QOLIE-31

In der Beschreibung der indirekten Vergleiche zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird vereinfachend von einer Datenerhebung anhand des QOLIE-31 gesprochen, obwohl die Ergebnisse zu Brivaracetam anhand des Fragebogens QOLIE-31-P erhoben wurden. Beide Fragebögen sind für die in der vorliegenden Zusatznutzenbewertung durchgeführten Analysen äquivalent, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag sowie für die zusammengenommenen Dosierungen.

Für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Eslicarbazepin-Dosierungen 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag und für die zusammengenommenen Dosierungen. Für 400mg/Tag Eslicarbazepin werden in den Eslicarbazepin-Publikationen für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ keine Daten präsentiert.

Für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für den Vergleich mit Lacosamid (nicht jedoch für Eslicarbazepin) konnten aufgrund der Verfügbarkeit der individuellen Patientendaten zusätzlich auch Vergleiche für QOLIE-31 Subscores berechnet werden:

QOLIE-31 Subscore „Kognitive Funktion“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Subscore „Kognitive Funktion“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag, 400 mg/Tag, sowie für die zusammengenommenen Dosierungen.

Für den QOLIE-31 Subscore „Kognitive Funktion“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

QOLIE-31 Subscore „Emotionales Wohlergehen“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag, 400 mg/Tag, sowie für die zusammengenommenen Dosierungen.

Für den QOLIE-31 Subscore „Emotionales Wohlergehen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

QOLIE-31 Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag, 400 mg/Tag, sowie für die zusammengenommenen Dosierungen.

Für den QOLIE-31 Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

QOLIE-31 Subscore „Energie/Erschöpfung“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag, 400 mg/Tag, sowie für die zusammengenommenen Dosierungen.

Für den QOLIE-31 Subscore „Energie/Erschöpfung“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

QOLIE-31 Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag, 400 mg/Tag, sowie für die zusammengenommenen Dosierungen.

Für den QOLIE-31 Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

QOLIE-31 Subscore „Effekte der Medikation“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid in der Dosierung 400 mg/Tag zeigten für den Subscore „Effekte der Medikation“ einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam mit einer standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) von 0,25 und einem 95%-KI von [0,06; 0,43] (p=0,0093). Für die Lacosamid-Dosierungen von 200 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich bezüglich des Subscores „Effekte der Medikation“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid mit einem SMD von 0,19 und einem 95%-KI von [0,02; 0,36] (p=0,0322).

Für den QOLIE-31 Subscore „Effekte der Medikation“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid, trotz statistischer Signifikanz gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid und den zusammengenommenen Lacosamid-Dosierungen, ein Zusatznutzen nicht belegt, da der Unterschied erst dann als relevant betrachtet wird, wenn das Konfidenzintervall vollständig oberhalb von 0,2 liegt.

QOLIE-31 Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ keine statistisch

signifikanten Unterschiede für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag sowie für die zusammengenommenen Dosierungen.

Für den QOLIE-31 Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

QOLIE-31 Item „Gesundheitsstatus“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für das Item „Gesundheitsstatus“ keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag sowie für die zusammengenommenen Dosierungen.

Für das QOLIE-31 Item „Gesundheitsstatus“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist in der Zusammenschau der indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegenüber den Vergleichswirkstoffen Eslicarbazepin und Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Übersicht über die zugrunde liegenden Relativen Risiken

Der Zusatznutzen von Brivaracetam gründet sich auf die in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 dargestellten Relativen Risiken und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (**fett** markiert).

Tabelle 4-1: Relatives Risiko und 95%-Konfidenzintervalle zusatznutzenbegründender Endpunkte für die zusammengenommenen (gepoolten) Dosierungen

	Brivaracetam vs. Lacosamid RR [95%-KI]	**Brivaracetam vs. Eslicarbazepin RR [95%-KI]**	**Brivaracetam vs. Lacosamid & Eslicarbazepin[a] RR [95%-KI]**
Schwerwiegende UE	**0,32 [0,15; 0,67]**	0,46 [0,20; 1,04]	**0,36 [0,19; 0,70]**
Diplopie	**0,21 [0,06; 0,77]**	0,27 [0,08; 0,97]	**0,24 [0,07; 0,79]**
Schwindel	0,57 [0,36; 0,91]	0,62 [0,39; 0,99]	**0,58 [0,38; 0,89]**
Übelkeit	0,48 [0,24; 0,95]	**0,39 [0,19; 0,79]**	**0,43 [0,24; 0,75]**
Vertigo	**0,26 [0,08; 0,88]**	**0,17 [0,04; 0,71]**	**0,21 [0,07; 0,59]**

fett = zusatznutzenbegründende Ergebnisse (obere 95%- KI-Grenze unterhalb der IQWiG-Schwellenwerte)

a: Vergleich gegen alle 9 identifizierten Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Der Zusatznutzen hinsichtlich Verträglichkeit geht mit einer guten Wirksamkeit einher: Bezüglich des Endpunktes „50%-Responder-Rate“ können gleichwertige Effekte der drei betrachteten Antikonvulsiva festgestellt werden: RR=1,04; 95%-KI [0,79; 1,38] für den Vergleich gegenüber Lacosamid, RR=0,99; 95%-KI [0,77; 1,28] für den Vergleich gegenüber Eslicarbazepin und RR=1,01; 95%-KI [0,81; 1,27] gegenüber den kombinierten Ergebnissen der insgesamt 9 Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien. Auch für die Lebensqualität (Gesamtscore QOLIE-31) zeigt Brivaracetam gleichwertige Ergebnisse gegenüber Lacosamid (SMD=0,04; 95%-KI [-0,13; 0,21]), Eslicarbazepin (SMD=-0,08; 95%-KI [-0,27; 0,12]), sowie gegenüber den aus beiden Vergleichswirkstoffen kombinierten Ergebnissen (SMD=0,00; 95%-KI [-0,15; 0,15]).

Bezüglich des Endpunktes „Anfallsfreiheit“ zeigt Brivaracetam numerisch bessere Resultate als die Vergleichswirkstoffe – es gilt RR=0,69; 95%-KI [0,15; 3,19] gegenüber Lacosamid, RR=0,51; 95%-KI [0,15; 1,74] gegenüber Eslicarbazepin und RR=0,60; 95%-KI [0,20; 1,80] für den Vergleich gegenüber den kombinierten Ergebnissen von Lacosamid und Eslicarbazepin.

Die meisten Patienten durchlaufen in der Praxis üblicherweise verschiedene Dosisstufen der Vergleichswirkstoffe. Daher stellt die nachfolgende Tabelle 4-2 die Relativen Risiken der zusatznutzenbegründenden Endpunkte von Brivaracetam gegen die einzelnen Dosierungen der Vergleichswirkstoffe dar.

Tabelle 4-2: Relatives Risiko und 95%-Konfidenzintervalle zusatznutzenbegründender Endpunkte (einzelne Dosierungen der Vergleichswirkstoffe)

	Brivaracetam vs. Lacosamid RR [95%-KI]	**Brivaracetam vs. Eslicarbazepin RR [95%-KI]**
Nicht-signifikant wirksame Dosis	nicht anwendbar[a]	400 mg/Tag ESL
Anfallsfreiheit	nicht anwendbar[a]	**0,18 [0,05; 0,64]**
Niedrigste wirksame Dosis	200 mg/Tag LCM	800 mg/Tag ESL
Schwerwiegende UE	**0,36 [0,16; 0,83]**	**0,34 [0,12; 0,98]**
Höchste zugelassene Dosis	400 mg/Tag LCM	1200 mg/Tag ESL
Schwerwiegende UE	**0,30 [0,14; 0,63]**	0,59 [0,20; 1,71]
Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE	**0,52 [0,28; 0,97]**	**0,42 [0,20; 0,897][b]**
UE-Rate	0,90 [0,82; 0,997]	**0,48 [0,35; 0,68][c]**
Diplopie	**0,18 [0,05; 0,65]**	**0,23 [0,06; 0,84]**
Schwindel	**0,49 [0,30; 0,78]**	**0,48 [0,30; 0,78]**
Übelkeit	**0,42 [0,22; 0,82]**	**0,29 [0,14; 0,60]**
Vertigo	**0,25 [0,07; 0,89]**	**0,11 [0,03; 0,47]**

fett = zusatznutzenbegründende Ergebnisse

a: Alle in den klinischen Studien betrachtete Dosierungen (200mg und 400mg) des Lacosamid-Studienpools sind signifikant wirksam.

b: Hinweis auf Heterogenität für Eslicarbazepin mit p=0,1419 mit mäßig gleichgerichteten Effekten für Eslicarbazepin, deshalb Ergebnissicherheit „Anhaltspunkt“ statt „Hinweis“.

c: Signifikante Heterogenität hinsichtlich des RR für Eslicarbazepin-Daten mit p=0,0275 mit mäßig gleichgerichteten Effekten für Eslicarbazepin. Für das Odds Ratio ergibt sich eine Homogenität der Eslicarbazepin-Daten mit p=0,5687. Die Tabellenzelle beschreibt die Odds Ratio-Ergebnisse.

LCM: Lacosamid; ESL: Eslicarbazepin; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Schlussfolgerungen

Der Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zVT ergibt sich aus den Analysen gegen die Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin. Für die Vergleiche sind ähnliche Resultate festzustellen, und beide Vergleiche zeigen deutliche Vorteile einer Brivaracetam-Behandlung (Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2). Die Vorzüge von Brivaracetam resultieren bei gleichwertiger Wirksamkeit aus dem sehr vorteilhaften Verträglichkeitsprofil und dem dadurch relevant und signifikant verminderten Auftreten von **Schwerwiegenden UE, Diplopie, Schwindel, Übelkeit** und **Vertigo**. Die statistisch signifikanten Unterschiede sind unter Verwendung der Methode der adjustierten indirekten Vergleiche als Hinweis für einen mindestens **beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin zu bewerten.

Diese Abschätzung ist konservativ, da sich durch das Zusammenlegen der Dosierungen der Vergleichswirkstoffe weitere Wirksamkeits- und Verträglichkeitsunterschiede gegenseitig aufheben. So sind z. B. (jeweils vs. Placebo) 400 mg/Tag Eslicarbazepin zwar verträglich, aber nicht signifikant wirksam und 1200 mg/Tag Eslicarbazepin wirksam, aber signifikant schlechter verträglich. Das Zusammenlegen der Dosierungen hebt sowohl den erheblichen Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin bezüglich des Endpunktes „Anfallsfreiheit“ auf, als auch den Zusatznutzen gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin für die Endpunkte „Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE“, „UE-Rate“, „Diplopie“ und „Schwindel“. Da es in der Versorgungsrealität nur Patienten gibt, die eine eindeutig definierte Dosierung von z.B. 400 mg/Tag, 800 mg/Tag oder 1200 mg/Tag Eslicarbazepin im Therapieverlauf erhalten, stellt die Analyse der zusammengenommenen Dosierungen eine vereinfachte und konservative Zusammenfassung der verfügbaren Daten dar.

Die Behandlung der Vergleichswirkstoffe wird gemäß Fachinformation mit der niedrigsten Dosis von 100 mg/Tag oder 200 mg/Tag Lacosamid bzw. 400 mg/Tag Eslicarbazepin begonnen und im weiteren Therapieverlauf schrittweise erhöht, bis eine weitere Steigerung der Dosis aus Verträglichkeitsgründen unmöglich ist oder eine zufriedenstellende Anfallsfreiheit erreicht wird. Die meisten Patienten durchlaufen daher in der Praxis üblicherweise verschiedene Dosisstufen der Vergleichswirkstoffe.

Somit erfolgt eine bessere und praxisnahe Abschätzung des Zusatznutzens von Brivaracetam über die – mathematisch korrekt ausgedrückt – Vereinigungsmenge des Zusatznutzens von Brivaracetam z. B. vs. 400 mg/Tag Eslicarbazepin, vereinigt mit dem Zusatznutzen von Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin, vereinigt mit dem Zusatznutzen von Brivaracetam vs. 1200 mg Eslicarbazepin, da in der klinischen Praxis die Patienten im Therapieverlauf die gesamte Spannbreite der zugelassenen Dosierungen durchlaufen können. Bei einer solchen Betrachtung wären – analog zur Tabelle 4-1 – für den Vergleich gegen Lacosamid 3 weitere Endpunkte mit einem Zusatznutzen von Brivaracetam zur Liste der zusatznutzenbegründenden Endpunkte hinzuzufügen („Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE“, „Schwindel“ und „Übelkeit“). Für den Vergleich mit Eslicarbazepin wären dann analog 6 weitere Endpunkte mit einem Zusatznutzen für Brivaracetam zu ergänzen („Anfallsfreiheit“,

„Schwerwiegende UE“, „Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE“, „UE-Rate“, „Diplopie“ und „Schwindel“).

Für Brivaracetam konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den zugelassenen Dosierungen für die betrachteten Endpunkte festgestellt werden, so dass die Studienergebnisse der einzelnen Dosierungen im Dossier gepoolt und gemeinsam gegen die Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe verglichen wurden.

Eine noch konservativere Abschätzung des Zusatznutzens als diejenige gemäß Tabelle 4-1 kann dadurch erfolgen, dass die unter dem Gesichtspunkt der Verträglichkeit hohen Dosierungen der Vergleichswirkstoffe – 400 mg/Tag Lacosamid und 1200 mg/Tag Eslicarbazepin – aus den Betrachtungen zum Zusatznutzen herausgenommen werden. Das hat zur Folge, dass Patienten betrachtet werden, die allein 200 mg/Tag Lacosamid (aber nicht mehr anschließend 400 mg/Tag) bzw. die zuerst 400 mg/Tag und danach 800 mg/Tag Eslicarbazepin (aber nicht mehr eine Dosis von 1200 mg/Tag) erhalten haben. Auch bei dieser Betrachtung bleibt weiterhin ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber den Vergleichswirkstoffen bestehen. Für Lacosamid begründet sich dieser in dem beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid. Für Eslicarbazepin begründet sich dieser zuerst aus dem erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin und anschließend aus dem zusätzlichen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin.

Insgesamt ist die besondere Konsistenz der Resultate hervorzuheben. Die Vergleiche gegenüber Lacosamid und Eslicarbazepin zeigen durchgehend Verträglichkeitsvorteile von Brivaracetam in multiplen Sicherheitsendpunkten.

In der Summe ergibt sich ein Hinweis auf einen mindestens **beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin, der sich durch verschiedene konservative Betrachtungen als äußerst robust darstellt.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Brivaracetam

	Brivaracetam vs. Lacosamid	**Brivaracetam vs. Eslicarbazepin**	**Brivaracetam vs. Lacosamid & Eslicarbazepin**
Wirksamkeit			
Anfallsfreiheit	=	=	=
50%-Responder-Rate	=	=	=
Verträglichkeit			
Schwerwiegende UE	✔ ✔ ✔	=	✔ ✔
Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE	=	=[1]	=
UE-Rate	=[1] (EU: +)	+[2]	+[3]
Ataxie/abnormale Koordination	=	=	=
Diplopie	✔ ✔	+	✔ ✔
Erbrechen	=	=	=
Fatigue	=	=	=
Kopfschmerzen	= (KS: ✔ ✔)	=	+
Schwindel	+	+	✔
Somnolenz	=	=[1]	=
Übelkeit	+ (EU: ✔ ✔)	✔ ✔	✔ ✔
Verschwommenes Sehen	=	=	=
Vertigo	✔	✔ ✔	✔ ✔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesamtscore QOLIE-31	=	=	=

„=“ gleichwertig, “+“ Signifikanter Unterschied zugunsten von Brivaracetam, „✔“ geringer Zusatznutzen, „✔ ✔“ beträchtlicher Zusatznutzen, „✔ ✔ ✔“ erheblicher Zusatznutzen

1: Hinweis auf Heterogenität des RR mit 0,1<p<0,2 für Lacosamid- bzw. Eslicarbazepin-Studien.

2: Signifikanz für RR mit mäßig gleichgerichteten Effekten und für Odds Ratio mit vollständig homogenen Ergebnissen.

3: Heterogenität mit p<0,05 und Homogenität nach Sensitivitätsanalyse. In beiden Fällen signifikanter Vorteil von Brivaracetam.

UE: Unerwünschtes Ereignis; EU: Subgruppenergebnisse für Region „Europa“; KS: Subgruppenergebnisse für Krankheitsschwere/-stadium „> 2 vorherig eingenommener Antikonvulsiva“ - Tabelle enthält alle abweichenden Interaktionsresultate mit p <0,1. Für die Resultate mit 0,1<p<0,2 siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.

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

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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.

Fragestellung

Brivaracetam wurde am 14.01.2016 zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie zugelassen (Fachinformation Brivaracetam, 2016).

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Brivaracetam bei der Zusatzbehandlung fokaler Anfälle im Sinne der oben genannten Indikation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation von Brivaracetam umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Epilepsie, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden und bei denen eine Zusatzbehandlung angezeigt ist.

Intervention

Brivaracetam steht in 3 unterschiedlichen Darreichungsformen zur Verfügung: Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen und Injektions-/Infusionslösung.

Filmtabletten oder Hartkapseln zur oralen Einnahme sind die Standardformulierung in der Pharmakotherapie der Epilepsie und werden von der großen Mehrzahl von Patienten angewendet. Dementsprechend wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam im Rahmen des Zulassungsprozesses anhand randomisierter, kontrollierter Studien nachgewiesen, in denen die Patienten Tabletten einnahmen. Die Daten dieser Studien werden für das Dossier zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt entweder 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag, basierend auf der ärztlichen Beurteilung der benötigten Anfallsreduktion unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen. Die Dosis sollte auf zwei gleich große Dosen – eine am Morgen und eine am Abend – aufgeteilt werden. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten und der Verträglichkeit kann die Dosis im Dosisbereich von 50 mg/Tag bis 200 mg/Tag angepasst werden (Fachinformation Brivaracetam, 2016).

Vergleichstherapie

Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgespräches am 11.12.2014, Beratungsanforderung 2014-B-102, die folgende zVT bestimmt (G-BA, 2015):

> „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen Epilepsiepatienten ab 16 Jahren ist
>
> Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikation bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:
>
> Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid.
>
> Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Basis- und den Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.
>
> Des Weiteren sind folgende Hinweise zum Studiendesign bzw. zur adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beachten:
>
> Die individuelle Auswahl der antiepileptischen Zusatztherapie hat vor der Randomisierung zu erfolgen.

> Die Auswahl der individuellen antiepileptischen Zusatztherapie sollte durch Kriterien möglichst konkret beschrieben werden, mindestens ist eine konkrete Beschreibung der Auswahl erforderlich (u. a. durch Dokumentation der jeweiligen Vortherapien, möglicher Gründe für einen Therapieabbruch/Therapiewechsel)."

UCB Pharma GmbH stimmt der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Aus der Liste des G-BA werden als Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin gewählt, siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2.

Da im klinischen Entwicklungsprogramm die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam durch Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen wurde und im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Registersuche keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, wird der Zusatznutzen durch adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber der zVT dargestellt und quantifiziert. Als Brückenkomparator dient Placebo.

Sowohl in Studien zu Brivaracetam als auch in den Untersuchungen zu den Vergleichswirkstoffen wurden ausschließlich Patienten rekrutiert, für die keine ausreichende Anfallskontrolle durch ihre gegenwärtige Epilepsietherapie erreicht wurde und bei denen eine medikamentöse Zusatztherapie angezeigt war (SCHWARZ BIOSCIENCES Inc., 2005; SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH, 2006; Elger et al., 2007; SCHWARZ BIOSCIENCES Inc., 2007; UCB Pharma SA, 2007; UCB Inc., 2008; Elger et al., 2009; Gil-Nagel et al., 2009; Ben-Menachem et al., 2010; UCB Pharma S.A., 2010; UCB Pharma SA, 2010; UCB Inc., 2011; UCB BIOSCIENCES Inc., 2014; Sperling et al., 2015; UCB Pharma SA, 2015).

Die klinischen Studien stellen durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studienprotokolle sicher, dass die individuelle antiepileptische Zusatztherapie medizinisch indiziert ist. In diesem Zusammenhang werden Patienten mit bekannten Pharmakoresistenzen/Unverträglichkeiten und Kontraindikationen ausgeschlossen.

Die Therapieentscheidung ist in allen Studien gemeinsam von dem behandelnden Arzt (Therapieempfehlung) und dem zu behandelnden Patienten („informed consent") individuell getroffen worden, so dass die jeweilige Therapie eine patientenindividuelle Auswahl darstellt und auch vor der Randomisierung erfolgt (SCHWARZ BIOSCIENCES Inc., 2005; SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH, 2006; Elger et al., 2007; SCHWARZ BIOSCIENCES Inc., 2007; UCB Pharma SA, 2007; UCB Inc., 2008; Elger et al., 2009; Gil-Nagel et al., 2009; Ben-Menachem et al., 2010; UCB Pharma S.A., 2010; UCB Pharma SA, 2010; UCB Inc., 2011; UCB BIOSCIENCES Inc., 2014; Sperling et al., 2015; UCB Pharma SA, 2015).

In allen Studien wurden die Vortherapien dokumentiert, so dass in dieser Hinsicht die Auswahl der individuellen antiepileptischen Zusatztherapie konkret beschrieben werden kann. Die Kriterien der Auswahl der individuellen antiepileptischen Zusatztherapie können durch die hinsichtlich des Patienten abgefragten und in den Studienberichten bzw. Studienpublikationen dokumentierten Ein- und Ausschlusskriterien ausführlich nachvollzogen werden.

Endpunkte

Der Zusatznutzen von Brivaracetam wird anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt und quantifiziert. Eine detaillierte Beschreibung der Endpunkte findet sich im Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Die zur Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Brivaracetam verwendeten patientenrelevanten Endpunkte lassen sich anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) untersuchen. Adäquat durchgeführte RCT liefern aufgrund ihrer hohen Ergebnissicherheit die zuverlässigsten Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens medizinischer Interventionen. Die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Brivaracetam erfolgt daher anhand von RCT.

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. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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.

Patientenpopulation

Die betrachtete Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation, wie in Abschnitt 4.2.1 definiert:

Die Zielpopulation von Brivaracetam umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Epilepsie, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden und bei denen eine Zusatzbehandlung angezeigt ist.

Intervention und Vergleichstherapie

Der Zusatznutzen von Brivaracetam wird im Vergleich zu der vom G-BA bestimmten zVT dargestellt und quantifiziert (G-BA, 2015) (siehe Abschnitt 4.2.1 für eine detailliertere Darstellung der Vergleichstherapie):

> „Eine individuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikation bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:
>
> Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid."

UCB Pharma GmbH stimmt der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Aus der Liste des G-BA werden als Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin gewählt, siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2. Da im klinischen Entwicklungsprogramm die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam durch Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen wurde, wird der Zusatznutzen durch adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber der zVT dargestellt und quantifiziert. Als Brückenkomparator dient Placebo.

Um relevante Studien für den indirekten Vergleich zu identifizieren, wurden systematische Literaturrecherchen und Studienregistersuchen nach Placebo-kontrollierten Studien des zbAM, sowie von Lacosamid und Eslicarbazepin durchgeführt.

Es wurden Placebo-kontrollierte Studien mit einer zugelassenen Dosierung von Brivaracetam (50 mg/Tag – 200 mg/Tag) oder Lacosamid (200 mg/Tag – 400 mg/Tag) oder Eslicarbazepin (400 mg/Tag – 1200 mg/Tag) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Patientenrelevante Endpunkte

Für den Einschluss einer klinischen Studie in den Studienpool muss mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt im Studienbericht bzw. in der Publikation dargestellt sein. Für die Liste der patientenrelevanten Endpunkte siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Es werden nur RCT berücksichtigt, siehe Abschnitt 4.2.1.

Studiendauer

Die Studiendauer sollte mindestens 6 Wochen betragen, um aussagefähige Resultate zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und zur Lebensqualität zu erhalten.

Wirksamkeit

Zur Evaluation von Wirksamkeitsendpunkten empfiehlt die EMA in ihren Leitlinien zu klinischen Studien in der Epilepsie eine Dauer der Erhaltungsphase von mindestens 12 Wochen („The maintenance period should last at least 12 weeks in order to establish that efficacy is not short lasting." (EMA, 2010), Abschnitt 4.5.5.3, S.12). Dies begründet sich dadurch, nur kurzfristige Wirksamkeiten erkennen und ausschließen zu können. Da aber Langzeitbeobachtungen im Rahmen des Phase III Studienprogramms die Wirksamkeit von Brivaracetam über einen Zeitraum von zum Teil mehreren Jahren (ClinicalTrials.gov, 2015f; ClinicalTrials.gov, 2015h; ClinicalTrials.gov, 2015i) nachgewiesen haben und somit eine nur kurzfristige Wirksamkeit ausgeschlossen werden kann, wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die vollständige Evidenz der randomisierten klinischen Studien berücksichtigt. Die Erhaltungsphasen für Brivaracetam umfassen für die Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 einen Zeitraum von 7, 7, 12, 12, 8 und 12 Wochen. Für die Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien liegt jeweils – bis auf BIA-2093-201 – eine Erhaltungsdauer von mindestens 12 Wochen vor.

Die Eslicarbazepin-Studie BIA-2093-201 umfasst 3 Erhaltungsphasen von jeweils 4 Wochen, in denen die ersten 4 Wochen 400 mg/Tag, in den Wochen 5-8 eine Dosis von 800 mg/Tag und in den Wochen 9-12 eine Dosis von 1200 mg/Tag Eslicarbazepin gegeben wurde. Die Studie wird in den Studienpool mit aufgenommen, weist aber allgemein Verzerrungspotenzial auf (für die entsprechende Diskussion siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2). Entsprechende Sensitivitätsanalysen mit einem Studienpool unter Ausschluss der Studie BIA-2093-201 werden in diesem Dossier bereitgestellt.

Verträglichkeit

Die EMA empfiehlt in ihren Leitlinien zu klinischen Studien in der Epilepsie für die Erhebung von Verträglichkeitsparametern keine Mindestdauer der Behandlungsphase, d. h. es findet sich keine solche Bemerkung in den entsprechenden Abschnitten ((EMA, 2010), Abschnitt 4.6 „Safety aspects"). Eine Mindestdauer von 6 Wochen für die Erhebung von Verträglichkeitsparametern ergibt sich aus den Publikationen von Ben-Menachem et al. (2010) (S. 282) und Gil-Nagel et al. (2009) (S. 285).

In der Publikation von Gil-Nagel et al. (2009) wird auf S. 285 unter „Safety results" festgestellt, dass nach 6 Wochen Behandlung kaum noch Unterschiede zwischen Placebo und dem Antikonvulsivum hinsichtlich UE zu beobachten waren: „From day 42 onwards there was a small difference among the three treatment groups". Diese Feststellung wird durch die Publikation von Ben-Menachem et al. (2010) (S. 282) bestätigt, wo es hinsichtlich UE heißt: „From day 41 to the end of the study, there was little difference between the three treatment groups". Auch für die Brivaracetam-Daten trifft es zu, dass der Unterschied zwischen Antikonvulsivum und Placebo hinsichtlich des Auftretens von UE nach einem Zeitraum von 6 Wochen sehr gering ausfällt, für die entsprechende Grafik siehe UCB Pharma GmbH (2015f). Bei dieser grafischen Gegenüberstellung des Relativen Risikos der UE-Rate von Brivaracetam zu Placebo unter Berücksichtigung der Studiendaten bis zum Studientag 1, 2,…150 ist festzustellen, dass nennenswerte Veränderungen des Relativen Risikos nur vor Tag 40

stattfinden. Insofern erscheint für Brivaracetam die Festsetzung einer Mindeststudiendauer von 6 Wochen sinnvoll.

Im Vergleich zu Eslicarbazepin muss für Brivaracetam umso mehr gelten, dass UE hauptsächlich in den ersten 6 Wochen auftreten, da es biologisch plausibel ist, dass mögliche UE aufgrund der sofortigen Behandlung mit einer wirksamen Dosis (keine Dosistitration) früher als für das Antikonvulsivum Eslicarbazepin auftreten, für das das hauptsächliche Auftreten der UE innerhalb der ersten 6 Wochen durch die entsprechende Literatur bereits belegt ist. Die Daten stimmen also insgesamt mit der pharmakologischen Erwartung überein, dass die bekannten zentralnervösen UE bei Antikonvulsiva frühzeitig nach der ersten Medikamenteneinnahme auftreten.

Eine Festsetzung einer Mindeststudiendauer von weniger als 6 Wochen würde zu höheren Relativen Risiken von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo führen, was eine unter Umständen deutlich verzerrte und für den Gesamtstudienpool eine potenziell heterogene Analyse darstellen würde.

Eine Festsetzung einer Mindeststudiendauer von mehr als 6 Wochen führt für Brivaracetam zu niedrigeren Relativen Risiken (siehe Grafik (UCB Pharma GmbH, 2015f)). Somit führt eine Mindeststudiendauer von 6 Wochen zu einer konservativen Abschätzung des Relativen Risikos der Brivaracetam-Verträglichkeitsdaten (höheres Relatives Risiko) im Vergleich zu einer Mindeststudiendauer von z. B. 12 Wochen, und somit auch zu konservativen indirekten Vergleichen.

Die insgesamten Studiendauern für Brivaracetam setzen sich zum Teil aus der Titrations- und der Erhaltungsphase zusammen: Für die Studien N01114 und N01254 sind noch 3 bzw. 8 Wochen Titrationszeit zu den oben genannten Erhaltungsphasen hinzu zu addieren. Somit betragen die Studiendauern für die Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 einen Zeitraum von 10, 7, 12, 12, 16 und 12 Wochen. Eine Mindestdaueranhebung von 6 Wochen auf einen höheren Wert von z.B. 12 Wochen würde dazu führen, dass die beiden Phase II Studien N01114 und N01193 für Verträglichkeitsanalysen nicht berücksichtigt werden könnten (siehe UCB Pharma GmbH (2015d) für die Darstellung der Relativen Risiken ohne die beiden Studien N01114 und N01193 – auch in diesem Scenario ist ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam festzustellen).

Das IQWiG empfiehlt in der Nutzenbewertung zu Safinamid:

„Um Studien in einem indirekten Vergleich gemeinsam betrachten zu können, müssen diese zwar ähnlich sein. Dies bedeutet aber nicht, dass die Studien exakt die gleiche Beobachtungszeit vorweisen müssen. In einer homogenen Situation ist es durchaus sinnvoll, Studien unterschiedlicher Dauer miteinander zu vergleichen. Statt nach exakt gleichlangen Studien zu suchen, ist daher […] die Festlegung einer für die Indikation angemessenen Mindeststudiendauer erforderlich.“ (IQWiG Nutzenbewertung Safinamid Nr. 319, A15-18, S. 16, 13.08.2015 (IQWiG, 2015a)).

Der Hinweis des IQWiG auf die Untersuchung der Homogenität bezüglich der analysierten Daten wird umgesetzt. Für Brivaracetam ist die Homogenität für alle betrachteten Verträglichkeits- (und auch Wirksamkeits-) Parameter gegeben (p>0,2), so dass auch aus diesem Kriterium heraus die gesamte Evidenz aller RCT genutzt werden kann. Es ist festzustellen, dass die eingeschlossenen Studien sich sehr homogen zueinander verhalten und dass es aus statistischen Gründen nicht angezeigt ist, einzelne Studien von dem Studienpool auszuschließen.

Lebensqualität

Die Veränderung der Lebensqualität kann nach 6 Wochen Behandlung sinnvoll gemessen werden, da sowohl die UE in dieser Beobachtungszeit sinnvoll bewertet werden können als auch die Anfallskontrolle wegen der schnell einsetzenden Wirksamkeit von Brivaracetam. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität weist anhand des Endpunkts „Gesamtscore QOLIE-31“ eine homogene Datenlage für Brivaracetam auf (p>0,2). Die Studienlänge der Brivaracetam-Studien zeigt dabei keine sichtbare Beziehung zu dem Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“.

Tabellarische Darstellung der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für Studien zur Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Brivaracetam im Vergleich zur zVT sind in Tabelle 4-4 dargestellt. Die Einschlusskriterien für einen indirekten Vergleich mit Lacosamid und Eslicarbazepin über den Brückenkomparator “Placebo” sind in Tabelle 4-5 dokumentiert.

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach Studien mit dem zbAM Brivaracetam für einen direkten oder indirekten Vergleich

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	**1**	• Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung ab einem Alter von 16 Jahren, bei denen eine Zusatztherapie angezeigt ist. • Indizierung einer Kombinationstherapie	**1**	• Patienten unter 16 Jahren. • Patienten, die Anfallsfreiheit erreicht haben. • Tierexperimentelle Studien
Intervention	**2**	• Brivaracetam Behandlung zusätzlich zur antiepileptischen Basistherapie	**2**	• Behandlung mit Brivaracetam in Monotherapie
Vergleichstherapie	**3**	• Studien für einen direkten Vergleich: Behandlung mit der Vergleichsbehandlung zusätzlich zur	**3**	• Behandlung mit einem anderen Komparator • Behandlung mit einem nicht zugelassenen

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
		antiepileptischen Basistherapie • Studien für einen indirekten Vergleich: Placebo		Wirkstoff
Endpunkte	**4**	• Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt dargestellt	**4**	• Kein patientenrelevanter Endpunkt dargestellt
Studientyp	**5**	• RCT	**5**	• Nicht randomisierte Studien • Fallberichte
Studiendauer	**6**	• Mindestens 6 Wochen	**6**	• Weniger als 6 Wochen
Publikationstyp	**7**	• Verfügbares Dokument enthält für das Dossier relevante und verwertbare Primärdaten • Entspricht den CONSORT Kriterien	**7**	• Review • Publikationen ohne Peer-Review, Konferenz-Abstracts etc. zu denen keine Vollpublikationen vorliegen • Registereinträge ohne Ergebnisse

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich zwischen Brivaracetam und Lacosamid bzw. Eslicarbazepin über den Brückenkomparator “Placebo”

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	**1**	• Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung ab einem Alter von 16 Jahren, bei denen eine Zusatztherapie angezeigt ist. • Indizierung einer Kombinationstherapie	**1**	• Patienten unter 16 Jahren. • Patienten, die Anfallsfreiheit erreicht haben. • Tierexperimentelle Studien
Intervention	**2**	• Lacosamid oder Eslicarbazepin zusätzlich zur antiepileptischen Basistherapie	**2**	• Behandlung mit Lacosamid oder Eslicarbazepin in Monotherapie
Vergleichstherapie	**3**	• Placebo zusätzlich zur antiepileptischen Basistherapie	**3**	• Behandlung mit einem aktiven Komparator • Behandlung mit einem nicht zugelassenen Wirkstoff
Endpunkte	**4**	• Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt dargestellt	**4**	• Kein patientenrelevanter Endpunkt dargestellt
Studientyp	**5**	• RCT	**5**	• Nicht randomisierte Studien • Fallberichte

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Studiendauer	**6**	• Mindestens 6 Wochen	**6**	• Weniger als 6 Wochen
Publikationstyp	**7**	• Verfügbares Dokument enthält für das Dossier relevante und verwertbare Primärdaten • Entspricht den CONSORT Kriterien	**7**	• Review • Publikationen ohne Peer-Review, Konferenz-Abstracts etc. zu denen keine Vollpublikationen vorliegen • Registereinträge ohne Ergebnisse

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 erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ 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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Alle systematischen Literaturrecherchen wurden über die Plattform OVID in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Die Suchstrategien wurden an die jeweilige Datenbank angepasst und sind inklusive der Anzahl resultierenden Treffer in Anhang 4-A dokumentiert. Es wurden ausschließlich validierte Filter verwendet.

Zuerst wurde eine systematische Literaturrecherche nach direkt vergleichenden Studien zwischen dem zbAM und der zVT durchgeführt. Diese Suche ergab jedoch keine Treffer. Im Anschluss wurde eine weitere systematische Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich zwischen dem zbAM und den Vergleichswirkstoffen mit Placebo als Brückenkomparator durchgeführt.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann

durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Alle Registersuchen wurden in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR, PharmNet.Bund und dem WHO-ICTRP durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweiligen Register angepasst und sind inklusive der Anzahl der resultierenden Treffer in Anhang 4-B dokumentiert.

Anhand einer Suche nach direkt vergleichenden Studien zwischen Brivaracetam und der zVT konnten keine relevanten Studien identifiziert werden. Es wurden daher weitere Suchen nach Studien mit dem zbAM und den Vergleichswirkstoffen jeweils gegenüber Placebo durchgeführt, um relevante Studien für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator “Placebo” zu identifizieren.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das

Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Zur Selektion der Ergebnisse der Studienregistersuche und systematischen Literaturrecherche wurden die in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien angewendet. Die Selektion wurde unabhängig von 2 Personen durchgeführt. Diskrepanzen wurden durch Diskussion geklärt.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche wurden zunächst nach Titel und Abstract selektiert. Aus dieser Selektion resultierende, potenziell relevante Publikationen wurden im Volltext erneut begutachtet und bei erfüllten Einschlusskriterien dem Studienpool hinzugefügt.

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-F):

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 der behandelnden Personen
– 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 der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die zur Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber den Vergleichswirkstoffen herangezogenen Studien wurden in Bezug auf das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene untersucht. Grundlage für die Einschätzung bilden die in Anhang 4-E dargelegten Kriterien. Für Studien zu Brivaracetam und Lacosamid wurden die zur Bewertung notwendigen Informationen den Studienberichten, Studienprotokollen oder den statistischen Analyseplänen (SAP) entnommen. Die zur Bewertung der Studien zu Eslicarbazepin benötigte Information wurde den entsprechenden Publikationen oder Registereinträgen entnommen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Es wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte untersucht. Endpunktspezifische Aspekte wurden für jeden Endpunkt getrennt analysiert. Die folgenden Aspekte wurden bei der Bewertung berücksichtigt:

Endpunktübergreifende Verzerrungsaspekte – Verzerrung auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Studientherapie für Patienten, Ärzte und Studienpersonal
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Endpunktspezifische Verzerrungsaspekte

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotenzial wurde tabellarisch zusammengefasst und gemäß der Verfahrensordnung als „hoch“ oder „niedrig“ eingeschätzt. Eine relevante Verzerrung ist gegeben, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Ein als „niedrig“ eingestuftes Verzerrungspotenzial besagt, dass mit ausreichender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Ein als „hoch“ eingestuftes Verzerrungspotenzial führte jedoch nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie bzw. des betroffenen Endpunktes aus der Analyse. Die Klassifikation der Verzerrungspotenziale dient zur Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Ergebnissicherheit.

Die Bewertung der studien- und endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale orientierte sich an den Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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-Statements[3] 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 von Design und Methodik erfolgte bei den selektierten RCT entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützte sich neben der Checkliste zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items. Danach sollten das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Items 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien waren die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Darüber hinaus wurden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden klar und anschaulich beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, um diese später möglicherweise in einen historischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14).

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 patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. 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). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden sowohl demografische Daten als auch krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt (siehe Tabelle 4-15, Tabelle 4-16 und Tabelle 4-63, Tabelle 4-64 und Text in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2.1), um die jeweiligen Patientenkollektive adäquat zu charakterisieren. Die dargestellten Parameter umfassen:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Herkunft
- Gewicht
- Größe
- BMI (Body Mass Index)
- Dauer der Erkrankung
- Alter bei Erkrankungsbeginn
- Anzahl vorhergehender Antikonvulsiva
- Mediane Anzahl fokaler Anfälle pro Woche bei Baseline

Patientenrelevante Endpunkte

Die unten aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte wurden in den Studien zu Brivaracetam bzw. Lacosamid und Eslicarbazepin untersucht und zur Bestimmung des Zusatznutzens von Brivaracetam herangezogen. Patientenrelevante Endpunkte, die entweder nur in Studien zu Brivaracetam oder nur in Studien zu den Vergleichswirkstoffen untersucht wurden, konnten nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens durch einen indirekten Vergleich herangezogen werden. Diese Endpunkte sind als Teil der vollständigen Dokumentation der in den Studien erhobenen Endpunkte in Tabelle 4-13 und Tabelle 4-61 bzw. im Anhang 4-E gelistet, werden aber im Folgenden nicht aufgeführt.

Die Operationalisierungen der Endpunkte sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 für Brivaracetam-Studien und in Abschnitt 4.3.2.1.3 für Studien zu den Vergleichswirkstoffen beschrieben.

Wirksamkeitsendpunkte aus den Kategorien Mortalität und Morbidität

- Anfallsfreiheit
- 50%-Responder-Rate

Weitere auf Anfallsfrequenzreduktion basierende Wirksamkeitsendpunkte mit abweichendem Schwellenwert (z.B. 25%-Responder-Rate, 75%-Responder-Rate) werden nicht zur Zusatznutzenbewertung herangezogen, da alle wesentlichen patientenrelevanten Aspekte durch die beiden verwendeten Endpunkte abgedeckt werden.

Auf eine gesonderte Darstellung der Mortalität wird verzichtet, da in den Studien kaum Todesfälle zu verzeichnen waren. Allerdings beinhalten Schwerwiegende UE sämtliche Todesfälle und können verglichen mit der reinen Mortalitätsrate (Inzidenz <1%) durch die höhere Rate des Auftretens statistisch sinnvoll ausgewertet werden. Schwerwiegende UE werden im Rahmen der Sicherheitsauswertung analysiert, siehe den nachfolgenden Abschnitt.

Verträglichkeitsendpunkte

Um eine umfassende Betrachtung der Verträglichkeit von Brivaracetam zu gewährleisten, werden neben übergeordneten Sicherheitsendpunkten („Schwerwiegende UE“, „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ und „UE-Rate“) auch einzelne UE zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen. Um eine möglichst gründliche Analyse für das Dossier bereitzustellen, werden sämtliche UE ab einer Inzidenz von mindestens 5% betrachtet, zuzüglich derjenigen UE aus Publikationsdaten (relevant für den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin), die mehr als einmal in den Publikationen des Wirkstoffs aufgeführt werden (die IQWiG Methodik verlangt mindestens 2 Studien für einen indirekten Vergleich).

Daraus ergibt sich eine umfassende Verträglichkeitsanalyse von 10 einzelnen UE, die ursächlich spezifischen Antikonvulsiva zugewiesen werden können. Allein Nasopharyngitis wird nicht gesondert betrachtet, da dieses UE nicht als spezifisches UE der Antikonvulsiva gilt.

Somit werden die folgenden Sicherheitsendpunkte betrachtet:

- Unerwünschte Ereignisse
    - Schwerwiegende UE (Serious Adverse Events; SAE)
    - Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE (Discontinuations due to Adverse Events [AE])
    - UE-Rate (AE)
    - Einzelne UE mit einer Inzidenz von mindestens 5%[a]:
        - Ataxie/abnormale Koordination (Ataxia/Coordination Abnormal)
        - Diplopie (Diplopia)

- Erbrechen (Vomiting)
- Fatigue (Fatigue)
- Kopfschmerzen (Headache)
- Schwindel (Dizziness)
- Somnolenz (Somnolence)
- Übelkeit (Nausea)
- Verschwommenes Sehen (Blurred Vision)
- Vertigo (Vertigo)

a: Ausnahme: Nasopharyngitis (kein spezifisches UE von Antikonvulsiva). Siehe auch die spezifischen Erläuterungen im Text oben und im Abschnitt 4.3.1.3.1.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Rahmen des Studienprogramms zu Brivaracetam wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens QOLIE-31-P erhoben. In den für die Zusatznutzenbewertung relevanten Studien zu den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin wurde der Fragebogen QOLIE-31, der Vorgänger des QOLIE-31-P, verwendet. Für die in der vorliegenden Zusatznutzenbewertung durchgeführten Analysen sind beide Fragebögen äquivalent, siehe S. 89. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird bei der Präsentation der Ergebnisse zu den indirekten Vergleichen vereinfachend von einer Datenerhebung anhand des QOLIE-31 gesprochen. Ebenso wird in nachstehender Aufstellung nur die Bezeichnung „QOLIE-31“ verwendet.

- „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gemessen anhand des validierten Fragebogens QOLIE-31:
  - Gesamtscore QOLIE-31 (Total)
  - Kognitive Funktion (Cognitive Function)
  - Emotionales Wohlergehen (Emotional Well-Being)
  - Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion (Daily Activities/Social Function)
  - Energie/Erschöpfung (Energy/Fatigue)
  - Anfallsbezogene Sorgen und Ängste (Seizure Worry)
  - Effekte der Medikation (Medication Effects)

- Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität (Overall QoL)
- Gesundheitsstatus (Health Status)

Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte begründet sich wie folgt:

Auswirkungen epileptischer Anfälle

Obwohl häufig nicht direkt lebensbedrohlich, geht Epilepsie mit einer im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöhten Mortalität und Morbidität einher (Sperling, 2004; Fazel et al., 2013; Garcia et al., 2015; HGC GesundheitsConsult, 2015). Die erhöhte Mortalität resultiert sowohl aus den Anfällen selbst, als auch aus den der Epilepsie zugrunde liegenden Erkrankungen (Sperling, 2004; Fazel et al., 2013; Trinka et al., 2013). Epileptische Anfälle können direkt z.B. durch Unfälle oder den sogenannten „SUDEP“ (Sudden Death in Epilepsy) zum Versterben der Betroffenen führen (Sperling, 2004; Fazel et al., 2013; Trinka et al., 2013). Eine aktuelle Studie im deutschen Versorgungskontext mit einem Beobachtungszeitraum von 2008 bis 2013 zeigt für Patienten im erwerbsfähigen Alter eine 8- bis 9-fache Erhöhung der Mortalitätsrate, Patienten im Rentenalter weisen eine 3-fach erhöhte Mortalitätsrate auf (HGC GesundheitsConsult, 2015).

Die Mortalität von Epilepsie-Patienten korreliert mit dem Ausmaß der Anfallskontrolle – Patienten mit gut kontrollierter Epilepsie weisen eine niedrigere Mortalitätsrate auf als Patienten mit unzureichender Anfallskontrolle. So konnte gezeigt werden, dass (im Vergleich zu Placebo) eine Behandlung mit antikonvulsiven Medikamenten das Risiko verringert, an einem SUDEP zu sterben (Ryvlin et al., 2011; Hesdorffer et al., 2012). Auch wurde in einer österreichischen Patientenkohorte nachgewiesen, dass Anfallsfreiheit mit einer Reduktion der Mortalitätsrate einhergeht (Trinka et al., 2013). Dieser Befund bestätigt das Ergebnis einer früheren, schottischen Kohortenstudie, wonach anfallsfreie Patienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung keine erhöhte Mortalität aufweisen (Mohanraj et al., 2006).

Weitaus häufiger als tödliche Anfallsverläufe sind Verletzungen durch anfallsbedingte Zwischenfälle, die besonders bei einhergehendem Bewusstseinsverlust ein hohes Unfallrisiko für die Betroffenen bergen (Gaitatzis et al., 2004; Sperling, 2004; Nei und Bagla, 2007; de Boer et al., 2008). Daten aus dem Vereinigten Königreich zeigen ein im Vergleich zu Gesunden um etwa 50% erhöhtes Unfallrisiko bei Epilepsie-Patienten (Gaitatzis et al., 2004). Häufige, durch anfallbedingte Unfälle erlittene Verletzungen sind Frakturen, Prellungen und Verbrennungen (de Boer et al., 2008).

Epilepsiepatienten sind Opfer von Stigmatisierung und sozialer Ausgrenzung (Baker et al., 1997; de Boer et al., 2008; Mecarelli et al., 2010; Taylor et al., 2011; Devlin et al., 2012; Bellon et al., 2013; Fiest et al., 2014). Darüber hinaus kann die Furcht vor Anfällen die Patienten verunsichern, so dass die Öffentlichkeit vermieden und die soziale Ausgrenzung somit weiter verstärkt wird. In vielen Ländern sind Vorurteile gegen und Benachteiligung von Patienten mit Epilepsie weit verbreitet (de Boer et al., 2008; Fiest et al., 2014). So berichtet

etwa die Hälfte der Patienten in verschiedenen Studien über Stigmatisierungsgefühle im Zusammenhang mit ihrer Epilepsieerkrankung (Taylor et al., 2011). Zum Beispiel fühlten sich 18% der befragten Patienten einer australischen Studie unfairer Behandlung in einer Ausbildungssituation ausgesetzt, 47% berichteten eine unfaire Behandlung am Arbeitsplatz erfahren zu haben (Bellon et al., 2013). Darüber hinaus sind Epilepsiepatienten aufgrund der Gefahr anfallsbedingter Verkehrsunfälle häufig nicht berechtigt, ein Fahrzeug zu führen. In einer großangelegten italienischen Studie mit erwachsenen Patienten mit refraktärer Epilepsie wurde das Fehlen eines Führerscheins als ein signifikanter Prädiktor für eine beeinträchtigte gesundheitsbezogene Lebensqualität identifiziert (Luoni et al., 2011). Es gibt zudem Hinweise darauf, dass es – neben den bestehenden Komorbiditäten – vor allem die Häufigkeit und Schwere der epileptischen Anfälle selbst ist, die sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt (Taylor et al., 2011).

Die Berufswahl und die Berufsausübung kann für Patienten mit Epilepsie eingeschränkt sein (DGUV, 2015). Diese Einschränkungen hängen direkt von Art und Schwere der Anfälle ab. Die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) führt aus, dass sich Gefährdungen und berufliche Einschränkungen aus Anfällen mit den folgenden Symptomen ergeben: Bewusstseinsstörungen, Verlust der Haltungskontrolle, Störung der Willkürmotorik und unangemessene, unkontrollierte Bewegungen (DGUV, 2015). Bei der Abstufung der Gefährdung sind nach DGUV vor allem Eigengefährdung, Fremdgefährdung und ökonomisches Risiko (z.B. durch Fehlprogrammierungen oder falsche bzw. unterlassene Reaktionen bei Arbeiten in Prozessleitsystemen) zu berücksichtigen (DGUV, 2015). Generell sind für nicht anfallsfreie Patienten Berufe mit Nacht- und Schichtarbeit, mit Absturzgefahr oder Berufe, die einen Führerschein erfordern, nicht zu empfehlen (DGUV, 2015). Nach DGUV Information 250-001 (vor Januar 2015 BGI 585) besteht für Menschen mit Epilepsie nur eine geringe berufliche Einschränkung, wenn sie als mittelfristig anfallsfrei gelten (DGUV, 2015). In diesem Zusammenhang gelten Patienten als mittelfristig anfallsfrei, wenn sie eine mindestens 1-jährige Anfallsfreiheit nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff oder mit antikonvulsiver Pharmakotherapie erreicht haben. Für dauerhaft anfallsfreie Menschen, von der DGUV definiert als mindestens 5-jährige Anfallsfreiheit ohne antikonvulsive Therapie, bestehen keine beruflichen Einschränkungen (DGUV, 2015).

Die physischen und psychischen Beeinträchtigungen eines Menschen mit Epilepsie werden vom Gesetzgeber als so schwerwiegend eingestuft, dass sie im Sozialrecht Berücksichtigung finden: vor dem Gesetz gelten Menschen als behindert, „wenn ihre körperliche Funktion, geistige Fähigkeit oder seelische Gesundheit mit hoher Wahrscheinlichkeit länger als 6 Monate von dem für das Lebensalter typischen Zustand abweicht“ (SGB IX, 2001). Das Ausmaß der Behinderung wird durch den Grad der Schädigungsfolgen (GdS) bzw. den Grad der Behinderung quantifiziert (GdB). Diese Maße hängen direkt von der Häufigkeit und der Schwere der epileptischen Anfälle ab, wie in Tabelle 4-6 dargestellt. Eine Analyse der Anfallshäufigkeiten der Patienten im Studienprogramm zu Brivaracetam zeigt, dass annähernd alle Patienten die Kriterien einer Schwerbehinderung erfüllten (79% der Patienten weisen einen Schwerbehinderungsgrad von 90-100 auf, 20% einen Schwerbehinderungsgrad von 60-80, siehe Modul 3 des vorliegenden Dossiers).

Tabelle 4-6: Epilepsie und Einteilung in Behinderungsklassen (GdS/GdB) nach SGB IX

Anfallshäufigkeit	Art, Schwere, Häufigkeit und zeitliche Verteilung	GdB/GdS
Sehr selten	generalisierte (große) und komplex-fokale Anfälle mit Pausen von mehr als einem Jahr; kleine und einfach-fokale Anfälle mit Pausen von Monaten	40
Selten	generalisierte (große) und komplex-fokale Anfälle mit Pausen von Monaten; kleine und einfach-fokale Anfälle mit Pausen von Wochen	50-60
Mittlere Häufigkeit	generalisierte (große) und komplex-fokale Anfälle mit Pausen von Wochen; kleine und einfach-fokale Anfälle mit Pausen von Tagen	60-80
Häufig	generalisierte (große) und komplex-fokale Anfälle wöchentlich oder Serien von fokal betonten oder von multifokalen Anfällen; kleine und einfach-fokale Anfälle täglich	90-100
	Nach drei Jahren Anfallsfreiheit bei weiterer Notwendigkeit antikonvulsiver Behandlung	30
	Ein Anfallsleiden gilt als abgeklungen, wenn ohne Medikation drei Jahre Anfallsfreiheit besteht. Ohne nachgewiesenen Hirnschaden ist dann kein GdS mehr anzunehmen.	

Quelle: (BMJV, 2008)

http://www.gesetze-im-internet.de/versmedv/anlage.html; nach Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung vom 10. Dezember 2008

GdB: Grad der Behinderung, GdS: Grad der Schädigungsfolgen

Eine effektive medikamentöse Reduktion der Anfallsschwere und/oder der Anfallshäufigkeit bzw. das Erreichen von Anfallsfreiheit stellen somit eine für die Patienten unmittelbar erfahrbare Verbesserung ihrer Lebenssituation dar.

Anfallsfreiheit

Der Endpunkt „Anfallsfreiheit“ ist durch die vollständige Vermeidung aller oben aufgeführten anfallsassoziierten Ereignisse direkt patientenrelevant und wird zur Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Brivaracetam herangezogen (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). Die Anfallsfreiheit stellt das Therapieziel eines Antikonvulsivums dar.

50%-Responder-Rate

Die 50%-Responder-Rate ist durch eine mindestens 50%ige Reduktion der epileptischen Anfälle direkt patientenrelevant und wird zur Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Brivaracetam herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Beurteilung von UE einer medikamentösen medizinischen Intervention erfolgt zur Nutzen-Risiko Bewertung. Laut IQWiG-Methodenpapier Version 4.2. S. 43 (IQWiG, 2015b) können dabei als „relevant“ insbesondere diejenigen unerwünschten Wirkungen bezeichnet werden, die

1. den Nutzen der Intervention teilweise oder ganz aufwiegen könnten,
2. sich zwischen 2 oder mehr ansonsten gleichwertigen Therapieoptionen erheblich unterscheiden könnten,
3. insbesondere bei denjenigen Therapieoptionen auftreten, die besonders effektiv sein könnten,
4. eine Dosis-Wirkungs-Beziehung haben könnten,
5. von Patientinnen und Patienten als besonders wichtig angesehen werden und die
6. von schwerwiegender Morbidität oder gar erhöhter Mortalität begleitet sind oder in der Folge mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen.

Zu 1.: Einzelne UE können ursächlich bestimmten Antikonvulsiva zugeordnet werden. Da diese UE in RCT als Abbruchgründe genannt werden, kann ihr Auftreten für Patienten therapielimitierend sein.

Zu 2.: Wie in diesem Dossier beschrieben, ist bei ansonsten gleichwertigen Therapieoptionen ein zum Teil erheblicher Inzidenzunterschied zwischen Brivaracetam und den beiden Vergleichswirkstoffen hinsichtlich einzelner UE festzustellen.

Zu 3.: Insbesondere bei den wirksamsten, hohen Dosierungen der Vergleichswirkstoffe sind erhöhte Inzidenzen der UE festzustellen.

Zu 4.: Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ist bei den Vergleichswirkstoffen deutlich sichtbar.

Zu 5.: Bei Antikonvulsiva handelt es sich um Substanzen mit einem zentralnervösen Ansatzpunkt. UE aus dem neurologischen Spektrum (wie z.B. Schwindelgefühl, Gleichgewichtsstörungen, Doppeltsehen und Übelkeit) werden von Patienten als belastend empfunden, vermindern die Lebensqualität und sind somit patientenrelevant.

Zu 6.: SUE sind durch die Schwere des Auftretens (Tod, Hospitalisierung, lebensbedrohliches Ereignis) von besonderem Interesse und von direkter Patientenrelevanz.

Da alle vom IQWiG formulierten Kriterien erfüllt sind, ist von der Patientenrelevanz der UE auszugehen.

„Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gemessen anhand der validierten Fragebögen QOLIE-31- und QOLIE-31-P

„Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist als multidimensionales Konzept zu verstehen, welches neben der physischen Gesundheit, auch die psychische Verfassung und die sozialen Beziehungen des Individuums mit berücksichtigt. Bei Epilepsiepatienten können eine Reihe von Faktoren die persönliche Wahrnehmung der eigenen Lebensqualität beeinflussen: So können sich die Anfallsfrequenz und die Anfallsschwere auf die Lebensqualität von Epilepsiepatienten auswirken, aber auch Stigmatisierung, soziale Ausgrenzung, Verlust der Fahrerlaubnis, Arbeitslosigkeit, kognitive Probleme und Effekte der Medikation haben einen Einfluss (McConnell und Duncan, 1998; Taylor et al., 2011). Es gibt Hinweise darauf, dass Menschen mit Epilepsie die eigene Lebensqualität als geringer empfingen, verglichen mit Menschen ohne Epilepsie bzw. verglichen mit Menschen, die an anderen chronischen Erkrankungen leiden (Theodore et al., 2006).

Im Rahmen des Studienprogramms zu Brivaracetam wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den validierten Fragebogen QOLIE-31-P erhoben, in den Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien wurde der validierte Fragebogen QOLIE-31 verwendet (Vickrey et al., 1993; Cramer et al., 1998; Cramer et al., 2000; Cramer und Van Hammee, 2003; Chaytor et al., 2011; QOLIE Development Group, 2013; Azuma und Akechi, 2014). Der QOLIE-31-P ist ein speziell für Patienten mit Epilepsie entworfener Fragebogen, der aus 38 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht. Er unterscheidet sich von seinem Vorgänger, dem QOLIE-31, durch 7 zusätzliche Fragen, die die vom Patienten empfundene Belastung durch Sorgen und Schwierigkeiten in Bezug auf die Epilepsie erfassen (Epilepsy Foundation). Die ursprünglichen 31 Fragen des QOLIE-31 sind unverändert in den QOLIE-31-P übernommen worden. Durch den ebenfalls unveränderten Scoring-Algorithmus bleiben die resultierenden Gesamt- und Subscores von QOLIE-31 und QOLIE-31-P identisch und sind somit vollständig vergleichbar. Der Fragebogen wurde für Brivaracetam für die 7 Subscores „Kognitive Funktion“, „Emotionales Wohlergehen“, „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“, „Energie/Erschöpfung“, „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“, „Effekte der Medikation“, „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sowie für das Item „Gesundheitsstatus“ ausgewertet. Durch eine gewichtete Summe aus den 7 Subscores wird zudem ein „Gesamtscore QOLIE-31“ errechnet. Der zusätzliche Subscore des QOLIE-31-P „Sorgen und Schwierigkeiten in Bezug auf die Epilepsie“, der aus den neu hinzugekommenen Fragen gebildet wird, findet in der vorliegenden Zusatznutzenbewertung keine Berücksichtigung, da er nicht für indirekte Vergleiche gegen die Vergleichswirkstoffe herangezogen werden kann.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. 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 Effekten[4] 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 sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos 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 verwendet[5] 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 Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

[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.*

Die für dieses Dossier ausgewählten Studien sind sowohl aus medizinischen Gründen (Patientengruppen, Indikation) als auch aus methodischen Gründen (z. B. Operationalisierungen der Endpunkte) ausreichend vergleichbar, so dass Meta-Analysen durchgeführt werden können.

Meta-Analysen werden eingesetzt, um die Ergebnisse der ausgewählten Studien zu einem gemeinsamen Schätzer zusammen zu fassen. Die Genauigkeit des Effektschätzers wird gegenüber den Einzelstudien erhöht.

Für die statistische Auswertung der Sicherheitsparameter werden die Ergebnisse der „Safety Population“, so wie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben, verwendet. Analog werden auch für die Wirksamkeitsparameter die unveränderten Populationen verwendet.

Die Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (DerSimonian&Laird) und der Mantel-Haenszel-Methode für binäre Endpunkte sowie der Inverse-Varianz Methode für kontinuierliche Endpunkte. Bei Vierfeldertafeln mit einer Nullzelle wurde dem empfohlenen Vorgehen gefolgt, zu jeder Zelle 0,5 zu addieren. Zur Durchführung dieser Analysen wurde R, Version 3.1.1 (R Core Team, 2014), mit dem Paket Meta, Version 4.3-0 verwendet (Schwarzer, 2015).

Für dichotome Endpunkte wurde der aggregierte Therapieeffekt mittels des Relativen Risikos ermittelt. Das Odds Ratio und die Risikodifferenz wurden der Vollständigkeit halber zusätzlich berechnet, um die beobachteten Effekte auf Robustheit bezüglich ihres Effektmaßes überprüfen zu können.

Für kontinuierliche Variablen (QOLIE-31) wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) berechnet. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurde für die SMD Hedges‘ g verwendet. Lag im Falle einer SMD das gesamte Konfidenzintervall des Schätzers für Hedges’ g oberhalb von 0,2 (bzw. unterhalb von -0,2), so wurde von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen.

Die 50%-Responder-Rate wurde durch eine entsprechende Dichotomisierung hergeleitet. Dieses Vorgehen entspricht der EMA-Richtlinie über klinische Studien in der Epilepsie (EMA, 2010). Die 50%-Responder-Rate erlaubt eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene, so dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auch gleichzeitig als klinisch relevant gewertet werden kann.

Die Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 Statistik. Um statistische Heterogenität festzustellen, wurde ein Signifikanzniveau von 0,2 verwendet. Für die I^2 Statistik können die im Cochrane Handbuch beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität herangezogen werden (>50% indiziert erhebliche Heterogenität). War die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. $p>0,2$, so wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Auch bei Vorliegen eines Hinweises auf Heterogenität wurden zusammenfassende Schätzer berechnet, allerdings wurde die Interpretierbarkeit der Schätzer in diesem Fall

diskutiert und mögliche Ursachen des Hinweises auf Heterogenität gegebenenfalls mittels Sensitivitätsanalysen untersucht.

Es ist zu beachten, dass die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Aussage „Hinweis auf Heterogenität“ bei 20% liegt, also wesentlich höher als das für wissenschaftliche Aussagen übliche Signifikanzniveau von 5%. Somit muss bedacht werden, dass die Feststellung „Hinweis auf Heterogenität“ gemäß $p<0,2$ in jedem 5. Fall inkorrekterweise erfolgt.

Im Falle von $p<0,2$ und einer Mindestanzahl von 4 zu kombinierenden Studien wurde zusätzlich das Prädiktionsintervall berechnet (Higgins et al., 2009; IQWiG, 2015b), um zu überprüfen, ob mäßig oder deutlich gleichgerichtete Effekte vorliegen. Zur Durchführung der Meta-Analysen wurde die Statistiksoftware R, Version 3.1.1 mit dem Paket „meta“ verwendet (R Core Team, 2014; Schwarzer, 2015). Die verwendete Syntax ist im Modul 5 hinterlegt (UCB Pharma GmbH, 2015c).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. 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.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird verwendet um die Notwendigkeit von Sensitivitätsanalysen einzuschätzen. Die Studie von Elger et al. (2007) weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf, so dass eine entsprechende Sensitivitätsanalyse durchgeführt wurde. Dies geschah dadurch, dass für eine zusätzliche Auswertung die Ergebnisse dieser Studie vom Studienpool ausgeschlossen werden. Die Studie beschreibt in ihrer Publikation die für dieses Dossier verwendeten Endpunkte „Anfallsfreiheit“, „50%-Responder-Rate“, „UE-Rate“ und die „Anzahl der Studienabbrüche aufgrund UE“. In der Publikation von Elger et al. (2007) liegen zwar keine Angaben zum Auftreten von SUE vor, jedoch konnten aus dem Clinicaltrials.gov-Registereintrag der Studie BIA-2093-201 Angaben zu Schwerwiegenden UE gewonnen werden (ClinicalTrials.gov, 2014b).

Die oben genannten Sensitivitätsanalysen wurden in den Ergebnisdarstellungen zu den einzelnen Endpunkten ergänzt und diskutiert. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. Alle Ergebnisse werden nicht nur hinsichtlich des Effektmaßes „Relatives Risiko“ beschrieben, sondern auch bezüglich der Effektmaße des Odds Ratios und der Risikodifferenz. Die relevanten Odds Ratio-Ergebnisse (Endpunkt „UE-Rate“) werden zusätzlich auch im Modul 4 dargestellt. Diese Analysen werden als methodische Sensitivitätsanalysen zur Verfügung gestellt (UCB Pharma GmbH, 2015a; UCB Pharma GmbH, 2015g).

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 sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen 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.

Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche

In der Beschreibung oben wird vorgegeben: „Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte soll immer dargestellt werden“. In den Protokollen der in diesem Dossier analysierten Studien wurden keine Subgruppenanalysen definiert. In eigenen durchgeführten Analysen konnte zu allen Endpunkten der Wirksamkeit, Sicherheit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht werden, ob Effektmodifikationen zwischen der Behandlung Brivaracetam/Lacosamid und einem der Subgruppenfaktoren

– Geschlecht (männlich/weiblich)
– Alter (Alter <36, ≥36 Jahre) (36 Jahre als der Median des Alters)
– Krankheitsschwere /–stadium (≤2/>2 vorher eingenommener Antikonvulsiva)
– Region (Europa/Andere)

festgestellt werden können.

Dies wurde dadurch ermöglicht, dass für UCB Pharma GmbH nicht nur die Brivaracetam-Daten, sondern auch die Lacosamid-Studiendaten vollständig verfügbar waren. Dies stellt einen Qualitätssprung im Vergleich zur Nutzung eventuell unvollständiger Publikationsdaten dar.

Es ist hervorzuheben, dass mit den zu Verfügung stehenden Daten spezifisch überprüft werden kann, ob der Zusatznutzen von Brivaracetam in Subgruppen (z. B. männlich/weiblich) identisch, ähnlich oder unterschiedlich bewertet werden sollte.

Die Trennpunkte für die Subgruppenanalysen leiten sich wie folgt ab:

1. Für Geschlecht ist keine gesonderte Operationalisierung erforderlich.

2. Das Alter wird anhand des Medians in zwei gleich große Gruppen aufgeteilt. Eine Analyse des Alterseffektes für Patienten älter als 65 Jahre oder jünger als 18 Jahre ist sinnvoll, kann aber aufgrund nur weniger Daten in diesem Altersbereich nicht durchgeführt werden (<3% der Daten sind oberhalb der Altersgrenzen von 65 und <2% unterhalb von 18 Jahren). Alternativ wurde erwogen, den Alterstrennpunkt auf 50 Jahre zu setzen, jedoch sind nur 16% der Patienten älter als 50 Jahre, so dass aufgrund der geringen Besetzung der Altersklassen und aufgrund der 80%-Regel die beschriebene Analyse anhand einer medianen Aufteilung erfolgt.

3. Die Operationalisierung der Krankheitsschwere/-stadiums (≤2, >2 vorher eingenommener Antikonvulsiva) erfolgt in Anlehnung an die ILAE-Definition der Pharmakoresistenz (Kwan et al., 2010).

4. Für regionale Effekte ist insbesondere die Region Europa relevant, da die Länder in Europa in vielen verschiedenen Aspekte harmonisiert sind, z. B. durch Gesetze der Europäischen Union, durch europäische Richtlinien der EMA oder durch europäisch tätige Fachgesellschaften. Durch die starke Einbindung Deutschlands in Europa, auch durch den Anteil von in Deutschland lebenden Europäern, erscheint die Region Europa für die Nutzenbewertung besonders relevant.

Es ist für das Verständnis von Interaktionen wichtig anzumerken, dass eine Effektmodifikation von Brivaracetam gegenüber Placebo nicht notwendigerweise gleichbedeutend mit der eigentlich interessierenden Effektmodifikation von Brivaracetam gegenüber Lacosamid ist. Es ist möglich, dass eine gleichgroße Effektmodifikation von Lacosamid gegenüber Placebo vorliegt. Genauso ist das Fehlen einer Effektmodifikation für Brivaracetam gegenüber Placebo nicht notwendigerweise gleichbedeutend mit dem Fehlen einer Effektmodifikation von Brivaracetam gegenüber Lacosamid.

Zur Identifikation von möglichen Effektmodifikationen werden sowohl für Brivaracetam als auch für Lacosamid zunächst Meta-Analysen gegenüber Placebo entsprechend der im Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Vorgehensweise für die jeweilige Subgruppe durchgeführt. Zusätzlich wird ein auf dem Q-Test basierender p-Wert zur Bestimmung des Subgruppeneffektes berechnet. Die zusammenfassenden Schätzer der einzelnen Subgruppen bilden die Basis für den indirekten Vergleich. Wenn sich in der anschließenden Meta-Analyse, in die die einzelnen Ausprägungen des subgruppenbildenden Faktors eingehen, ein p-Wert für die Heterogenität kleiner als 0,2 ergibt, werden die Subgruppenergebnisse im indirekten Vergleich detailliert dargestellt, für $p<0,1$ auch gegenüber den Einzeldosierungen von Lacosamid (200 mg/Tag; 400 mg/Tag).

Zur Durchführung der Subgruppenanalysen wurde die Statistiksoftware R, Version 3.1.1 mit dem Paket „meta“ verwendet (R Core Team, 2014; Schwarzer, 2015). Die verwendete Syntax ist im Modul 5 hinterlegt (UCB Pharma GmbH, 2015c). Alle Subgruppenergebnisse finden sich im Abschnitt 4.3.2.1.3.5 (UCB Pharma GmbH, 2015b).

Dosis als Effektmodifikator

Alle Berechnungen wurden auch für die einzelnen Lacosamid- und Eslicarbazepin-Dosierungen wiederholt, so dass eine Effektmodifikation durch die Dosierung der Vergleichswirkstoffe genau untersucht werden konnte.

Auch für Brivaracetam[7] wurde eine Effektmodifikation durch die Dosierung überprüft. Dafür wurde ein generalisiertes lineares Modell mit Studie als zufälliger Effekt, und mit Placebo[8] (ja/nein) und Dosis als feste Effekte berechnet. Es wurde die Log-Linkfunktion verwendet

[7] Für die Aufrufe von „proc glimmic“ in SAS wird die Abkürzung BRV verwendet.
[8] Für die Aufrufe von „proc glimmic“ in SAS wird die Abkürzung PBO verwendet.

unter der Spezifizierung binomialverteilter Daten. Falls die zufälligen Studieneffekte nicht geschätzt werden konnten und die Schätzer von SAS (Statistical Analysis System) entsprechend auf Null gesetzt wurden, wurde ein Modell mit festen Studieneffekten berechnet.

Für das Modell mit zufälligen Studieneffekten wurde der folgende Aufruf von „proc glimmix“ in SAS benutzt:

```
title "Random-Effects Modell mit Dosis als Kovariable";
proc glimmix data=fatigue;
  class    study drug;
  model    r/n=drug dose      / dist=bin link=log solution;
  random   intercept          / subject=study solution;
  estimate 'BRV' drug 1 -1  / exp;
run;
```

Dabei haben die Daten die Form

```
data fatigue;
  input study$ drug$ dose r n;
  datalines;
A1 PBO    0   4   52
A2 PBO    0   2   54
A3 PBO    0   2  100
A4 PBO    0   2   98
A5 PBO    0  10  256

A1 BRV   50   7   53
A1 BRV  150   3   52
A2 BRV   50   3   52
A3 BRV   50   4   99
A3 BRV  100   8  100
A4 BRV   50  10  101
A5 BRV  100  17  245
A5 BRV  200  28  247
;
run;
```

Das Modell mit festen Studieneffekten wurde mittels der folgenden Syntax berechnet:

```
title "Fixed-Effects Modell mit Studie und Dosis als Kovariablen";
proc genmod data=fatigue;
  class study drug;
  model r/n=study drug dose  / dist=bin link=log lrci;
  estimate 'BRV' drug 1 -1     / exp;
run;
```

Falls erforderlich, wurde zusätzlich zur linearen Modellierung des Dosiseffekts eine nicht-lineare Modellierung durchgeführt. Es wurden dann sowohl der allgemeine nicht-lineare Dosiseffekt als auch spezifische Kontraste (z. B. 200mg/Tag versus andere Dosierungen) mit der folgenden SAS-Syntax statistisch überprüft:

```
title "Random-Effects Modell mit allgemeinem Dosis-Effekt - 200mg versus niedrigere Dosierungen";
proc glimmix data=dizziness;
```

```
  class study drug dose (ref="50");
  model r/n=drug dose      / dist=bin link=log solution;
  random intercept         / subject=study solution;
  estimate '200mg vs niedrigere Dosierungen' dose 0  0.3333 0.3333 -0.9999  0.3333 / exp;
  estimate 'BRV' drug 1 -1    / exp;
run;
```

Für den stetigen Endpunkt der Lebensqualität (“Gesamtscore QOLIE-31”) wird die folgende Syntax verwendet:

```
title "Random-Effects Modell mit Dosis als Kovariable";
proc mixed data = qolie;
 class studyid drug;
  model chg = studyid drug actdose base;
  random studyid;
run;
```

Es ist zu beachten, dass für die Studie N01254 keine Randomisierung für die einzelnen Dosierungen vorliegt, sondern nur für Verum/Placebo. Somit ist diese Studie von den einzelnen Dosisbetrachtungen auszuschließen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[9]. 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“[10], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[11] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[12], 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

[9] *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.*
[10] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[11] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[12] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[13].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[14].

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

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

Da keine klinischen Studien identifiziert werden konnten, welche die klinischen Effekte von Brivaracetam direkt den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin gegenüberstellen, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam auf Basis

[13] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[14] *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.*

indirekter Vergleiche (Bucher et al., 1997). Die aus der Liste des G-BA gewählten Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin werden in den Analysen sowohl einzeln als auch kombiniert ausgewertet. Es werden somit 3 Vergleiche durchgeführt: Brivaracetam gegen Lacosamid, Brivaracetam gegen Eslicarbazepin sowie Brivaracetam gegen den Gesamtpool der verfügbaren Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien. Der Brückenkomparator ist Placebo.

Grundlage für die indirekten Vergleiche sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

$$\ln \Theta_{BC} = \ln \Theta_{AB} - \ln \Theta_{AC} \quad (1)$$
$$\mathrm{var}(\ln \Theta_{BC}) = \mathrm{var}(\ln \Theta_{AB}) + \mathrm{var}(\ln \Theta_{AC}) \quad (2)$$

Der Index A steht hier für Placebo. B und C stehen für 2 aktive Behandlungen.

Das 95%-Konfidenzintervall für $\ln \Theta_{BC}$ berechnet sich nach

$$\mathrm{KI}_{95\%}(\ln \Theta_{BC}) = \ln \Theta_{BC} \pm 1{,}96 \cdot \sqrt{\mathrm{var}(\ln \Theta_{BC})} \quad (3)$$

Effektmaße, die als Θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind für dieses Dossier das Relative Risiko und das Odds Ratio. Für kontinuierliche, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung.

Vor Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches wird in der Regel eine Meta-Analyse durchgeführt. Die Heterogenität der in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien wird mittels statistischer Tests sowie gebräuchlicher Heterogenitätsmaße überprüft (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Als zusätzliche Sensitivitätsanalysen werden Studien mit hohem Verzerrungsrisiko aus der Meta-Analyse und den indirekten Vergleichen ausgeschlossen.

Zur Durchführung der indirekten Vergleiche wurde die Statistiksoftware R, Version 3.1.1 mit dem Paket „meta“ verwendet (R Core Team, 2014; Schwarzer, 2015). Die verwendete Syntax ist im Modul 5 hinterlegt (UCB Pharma GmbH, 2015c).

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

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, 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“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
N01114	ja	ja	abgeschlossen	18 Wochen	Brivaracetam 50 mg/Tag, oral Brivaracetam 150 mg/Tag, oral Placebo
N01193	ja	ja	abgeschlossen	13 Wochen	Brivaracetam 5 mg/Tag, oral Brivaracetam 20 mg/Tag, oral Brivaracetam 50 mg/Tag, oral Placebo
N01252	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Brivaracetam 20 mg/Tag, oral Brivaracetam 50 mg/Tag, oral Brivaracetam 100 mg/Tag, oral Placebo
N01253	ja	ja	abgeschlossen	23 Wochen	Brivaracetam 5 mg/Tag, oral Brivaracetam 20 mg/Tag, oral Brivaracetam 50 mg/Tag, oral Placebo
N01254	ja	ja	abgeschlossen	25 Wochen	Brivaracetam 20 mg/Tag, oral mit möglicher Dosissteigerung auf 50 mg/Tag, 100 mg/Tag oder 150 mg/Tag, oral Placebo
N01358	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Brivaracetam 100 mg/Tag, oral Brivaracetam 200 mg/Tag, oral Placebo

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
Nicht berücksichtigte Studien					
N01258	nein	ja	abgeschlossen	61 Tage	Brivaracetam 200 mg/Tag, Bolus Brivaracetam 200 mg/Tag, iv Brivaracetam 200 mg/Tag oral Placebo (7 Tage)
iv: intravenös					

Bei den in Tabelle 4-7 genannten Studien handelt es sich um RCT des zu bewertenden Arzneimittels, die innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebietes liegen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus in Tabelle 4-7 ist zum 28.12.2015 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<tr><th>Studien-bezeichnung</th><th>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</th></tr>
<tr><td>N01258</td><td>
Die Studie N01258 besitzt eine andere Zielsetzung als alle anderen eingeschlossenen Studien (UCB BIOSCIENCES Inc., 2013). Über 4,5 Tage wurden parallel eine unverblindete iv- und eine Bolus-Gabe untersucht (jeweils 15 bzw. 2 Minuten). Als „run-in“-Periode erfolgte eine verblindete und Placebo-kontrollierte Verum-Gabe über 7 Tage (200 mg/Tag Brivaracetam). Das Design der Studie ist nicht auf Wirksamkeit ausgelegt. Stattdessen ist eine pharmakologische Zielsetzung festzustellen.

Die zugrundeliegende Indikation umschließt Patienten mit primär generalisierten und fokalen Anfällen und ist somit allgemeiner als die Zielpopulation dieses Dossiers.

Da in der Studie N01258 keine Wirksamkeit überprüft wurde, stehen keine Wirksamkeitsparameter für einen Placebo-Vergleich zur Verfügung. Lebensqualitätsdaten wurden nur zur Baseline erhoben. Die UE-Raten sind aufgrund der kurzen Beobachtungszeit von 7 Tagen wesentlich niedriger als bei allen anderen Studien (siehe Tab. 9.3.3 der Auswertung) und deshalb nicht vergleichbar mit den Resultaten der eingeschlossenen Vergleichsstudien. Nur ein Patient brach in der ersten Woche wegen eines UE ab (unter Placebo, siehe Flowchart S. 68 des klinischen Berichtes). Dabei lag eine Begleitmedikation sowohl mit Lacosamid als auch mit Eslicarbazepin vor, so dass dieser Patient aus den Vergleichen mit Lacosamid und Eslicarbazepin herausfallen würde. Es traten keine SUE auf. Von den in diesem Dossier betrachteten UE wurden die folgenden Ereignisse mit ihren entsprechenden Inzidenzen beobachtet:

Tabelle 4-9: Inzidenz von UE der Studie N01258 (1. Behandlungswoche, siehe auch Tab. 9.3.3 der Auswertung für n=105)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">fokale Anfälle + primär generalisierte Anfälle (n=105)</th><th colspan="2">fokale Anfälle (n=85)[a]</th></tr>
<tr><th></th><th>PBO</th><th>BRV</th><th>PBO</th><th>BRV</th></tr>
<tr><th></th><th>N=52</th><th>N=53</th><th>N=40</th><th>N=45</th></tr>
<tr><td>Erbrechen</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Schwindel</td><td>2</td><td>5</td><td>1</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Somnolenz</td><td>4</td><td>6</td><td>3</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Übelkeit</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Vertigo</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td></tr>
</table>
a: Siehe (UCB Pharma GmbH, 2015e).
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Studien-bezeichnung</th><th>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</th></tr>
<tr><td></td><td>Tabelle 4-10: Inzidenz von UE der Studie N01258 (1. Behandlungswoche, gemäß Tab. 9.3.3 der Auswertung) – Population fokale Anfälle (n=65 für Patienten ohne LCM, n=82 für Patienten ohne ESL, und n=63 für Patienten ohne LCM und ohne ESL)[a]
<table>
<tr><th></th><th>PBO ohne LCM Patienten[a]</th><th>BRV ohne LCM Patienten[a]</th><th>PBO ohne ESL Patienten[a]</th><th>BRV ohne ESL Patienten[a]</th><th>PBO ohne LCM und ESL Pat.[a]</th><th>BRV ohne LCM und ESL Pat.[a]</th></tr>
<tr><td></td><td>N = 28</td><td>N = 37</td><td>N = 38</td><td>N = 44</td><td>N = 27</td><td>N = 36</td></tr>
<tr><td>Erbrechen</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Schwindel</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>5</td><td>1</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Somnolenz</td><td>1</td><td>5</td><td>2</td><td>5</td><td>1</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Übelkeit</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Vertigo</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr>
</table>
a: Siehe (UCB Pharma GmbH, 2015e).

Zu den UE „Ataxie/abnormale Koordination“, „Diplopie“, „Kopfschmerzen“ und „Verschwommenes Sehen“ lagen für die erste Woche der verblindeten Tablettengabe keine Beobachtungen vor.</td></tr>
<tr><td colspan="2">BRV: Brivaracetam; ESL: Eslicarbazepin; iv: intravenös; LCM: Lacosamid; N: Anzahl Patienten in dieser Gruppierung; n: Gesamtanzahl Patienten; PBO: Placebo; UE: Unerwünschtes Ereignis</td></tr>
</table>

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. 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 Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Suche nach direkt vergleichenden Studien

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 16.12.2015 nach **direkt vergleichenden** randomisierten kontrollierten Studien zu Brivaracetam ergab insgesamt 140 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 32 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 108 Publikationen wurden von 2 Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden alle 108 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche keine relevanten Publikationen für einen direkten Vergleich von Brivaracetam mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abbildung 1).

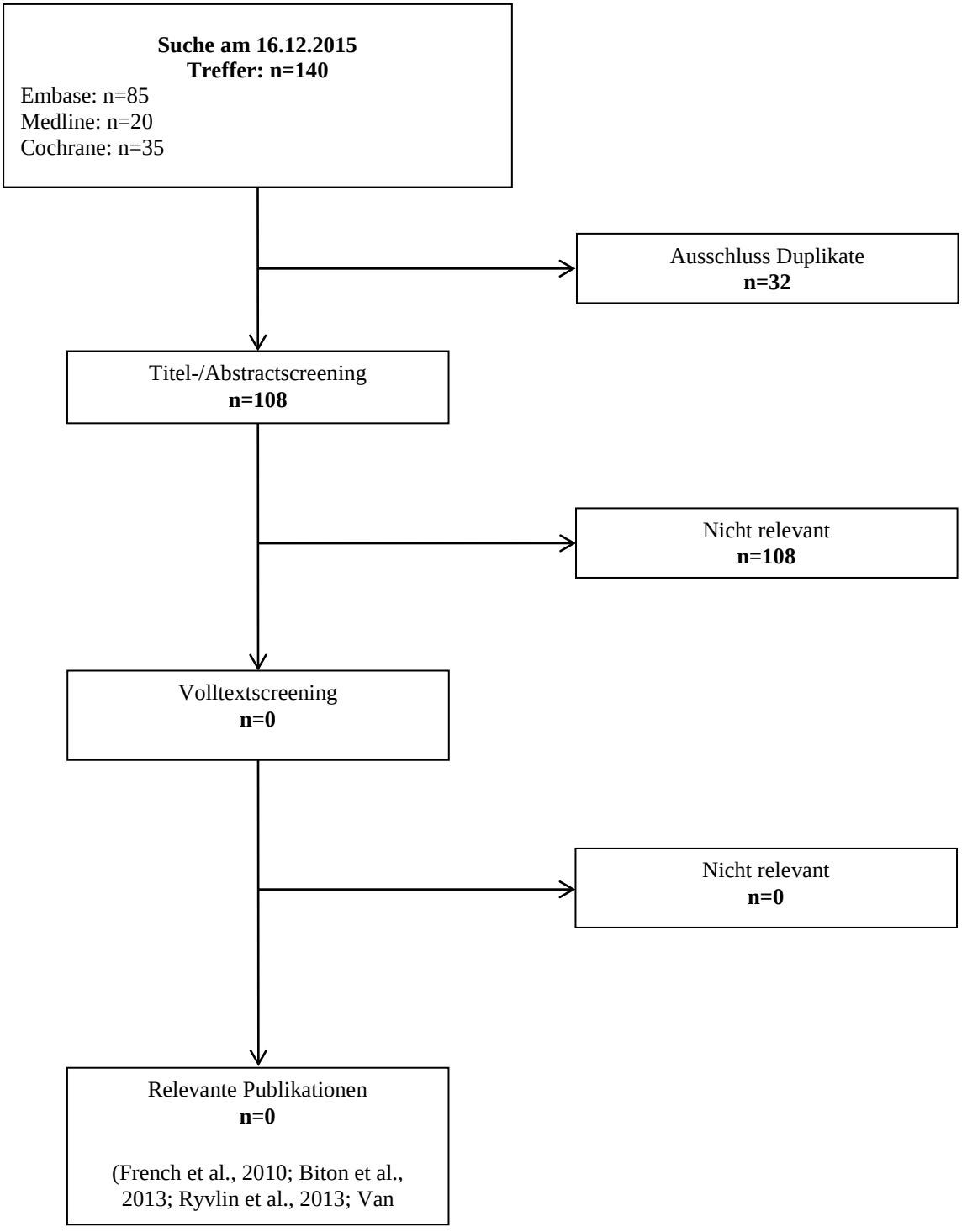


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für direkte Vergleiche

Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

Die Zusatznutzenbewertung von Brivaracetam gegenüber den Vergleichswirkstoffen wurde anhand von **indirekten Vergleichen** über den Brückenkomparator “Placebo” durchgeführt. Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach Studien zu Brivaracetam wurde

zusätzlich nach Studien selektiert, die für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden können. Eine Beschreibung der bibliografischen Literaturrecherche nach Studien zur zVT findet sich in Abschnitt 4.3.2.1.1.2.

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 16.12.2015 nach randomisierten kontrollierten Studien zu Brivaracetam ergab insgesamt 140 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 32 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 108 Publikationen wurden von 2 Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 101 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 7 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Dies führte zum begründeten Ausschluss von 2 Publikationen (Abbildung 2, Anhang 4-C). Die bibliografische Literaturrecherche ergab somit 5 relevante Publikationen für 5 Studien mit Brivaracetam gegen Placebo:

- Studie N01114 (Van Paesschen et al., 2013)
- Studie N01193 (French et al., 2010)
- Studie N01252 (Ryvlin et al., 2013)
- Studie N01253 (Biton et al., 2013)
- Studie N01254 (Kwan et al., 2014)

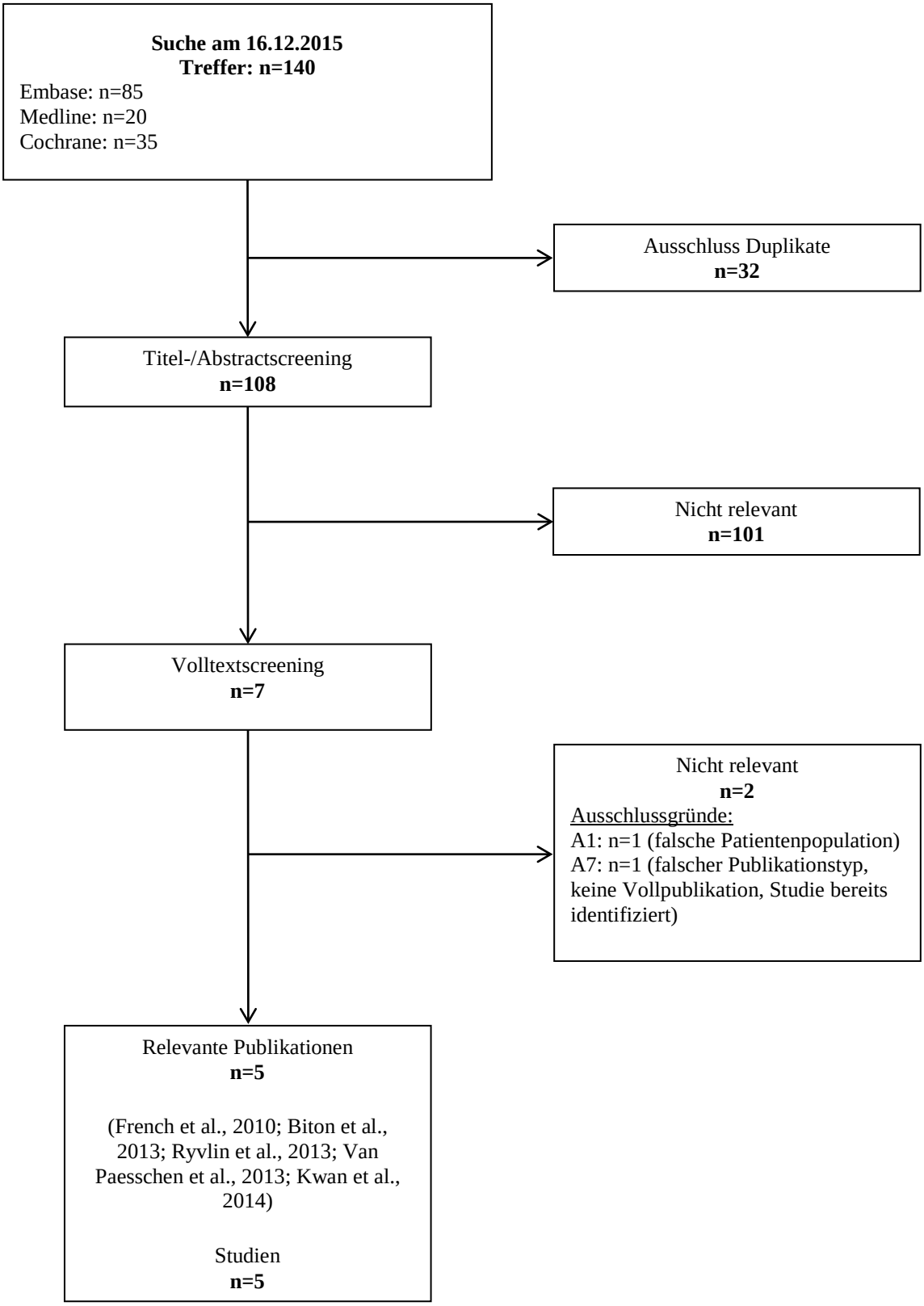


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für indirekte Vergleiche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[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.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten für die Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam gegenüber der zVT berücksichtigt werden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den gängigen medizinischen Studienregistern, wie nachfolgend dargestellt, durchgeführt.

Die Suche erfolgte entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund.

Da keine Studien für einen direkten Vergleich von Brivaracetam mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnten, wurden die Ergebnisse der Registersuchen nach Placebo-kontrollierten, abgeschlossenen, abgebrochenen oder laufenden Studien zum zbAM selektiert, um einen indirekten Vergleich über Placebo als Brückenkomparator durchführen zu können. Zusätzlich wurden Registersuchen nach Placebo-kontrollierten, abgeschlossenen, abgebrochenen oder laufenden Studien mit der zVT durchgeführt. Diese Suchen erfolgten ebenfalls in den Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund. Die Ergebnisse zu den Recherchen zur zVT sind in Abschnitt 4.3.2.1 dokumentiert.

Die detaillierten Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dargestellt.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
N01114	Clinicaltrials.gov [NCT00175929] (ClinicalTrials.gov, 2015a) WHO-ICTRP [EUCTR2004-001856-35-FI] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2012c) EU-CTR [EUCTR2004-001856-35] (EU Clinical Trials Register, 2004b)	ja	ja (Van Paesschen et al., 2013)	abgeschlossen
N01193	Clinicaltrials.gov [NCT00175825] (ClinicalTrials.gov, 2012) WHO-ICTRP [NCT00175825] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015a)	ja	ja (French et al., 2010)	abgeschlossen
N01252	Clinicaltrials.gov [NCT00490035] (ClinicalTrials.gov, 2015e) WHO-ICTRP [EUCTR2006-006344-59-BE] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2014) EU-CTR [EUCTR2006-006344-59] (EU Clinical Trials Register, 2007b) PharmNet.Bund [2006-006344-59] (PharmNet.Bund, 2006a)	ja	ja (Ryvlin et al., 2013)	abgeschlossen

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
N01253	Clinicaltrials.gov [NCT00464269] (ClinicalTrials.gov, 2015c) WHO-ICTRP [NCT00464269] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015g) EU-CTR [EUCTR2006-006345-14] (EU Clinical Trials Register, 2015)	ja	ja (Biton et al., 2013)	abgeschlossen
N01254	Clinicaltrials.gov [NCT00504881] (ClinicalTrials.gov, 2015b) WHO-ICTRP [EUCTR2006-006346-34-BE] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2012a) EU-CTR [EUCTR2006-006346-34] (EU Clinical Trials Register, 2007a) PharmNet.Bund [2006-006346-34] (PharmNet.Bund, 2006b)	ja	ja (Kwan et al., 2014)	abgeschlossen
N01358	Clinicaltrials.gov [NCT01261325] (ClinicalTrials.gov, 2015d) WHO-ICTRP [EUCTR2010-019361-28-BE] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015e) EU-CTR [EUCTR2010-019361-28]	ja	nein	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	(EU Clinical Trials Register, 2010) PharmNet.Bund [2010-019361-28] (PharmNet.Bund, 2010)			
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register, WHO-ICTRP: World Health Organization-International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregistersuchen für Brivaracetam bei clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP und PharmNet.Bund wurden alle am 28.12.2015 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 (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. 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 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[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])
Placebo-kontrolliert						
N01114	ja	ja	nein	ja (UCB Pharma SA, 2007)	ja Clinicaltrials.gov [NCT00175929] (ClinicalTrials.gov, 2015a) WHO-ICTRP [EUCTR2004-001856-35-FI] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2012c) EU-CTR [EUCTR2004-001856-35] (EU Clinical Trials Register, 2004b)	ja (Van Paesschen et al., 2013)
N01193	ja	ja	nein	ja (UCB Inc., 2008)	ja Clinicaltrials.gov [NCT00175825] (ClinicalTrials.gov, 2012) WHO-ICTRP [NCT00175825] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015a)	ja (French et al., 2010)
N01252	ja	ja	nein	ja (UCB Pharma SA, 2010)	ja Clinicaltrials.gov [NCT00490035] (ClinicalTrials.gov, 2015e)	ja (Ryvlin et al., 2013)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[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])
					WHO-ICTRP [EUCTR2006-006344-59-BE] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2014) EU-CTR [EUCTR2006-006344-59] (EU Clinical Trials Register, 2007b) PharmNet.Bund [2006-006344-59] (PharmNet.Bund, 2006a)	
N01253	ja	ja	nein	ja (UCB Inc., 2011)	ja Clinicaltrials.gov [NCT00464269] (ClinicalTrials.gov, 2015c) WHO-ICTRP [NCT00464269] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015g) EU-CTR [EUCTR2006-006345-14] (EU Clinical Trials Register, 2015)	ja (Biton et al., 2013)
N01254	ja	ja	nein	ja (UCB Pharma S.A., 2010)	ja Clinicaltrials.gov [NCT00504881] (ClinicalTrials.gov, 2015b)	ja (Kwan et al., 2014)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[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])
					WHO-ICTRP [EUCTR2006-006346-34-BE] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2012a) EU-CTR [EUCTR2006-006346-34] (EU Clinical Trials Register, 2007a) PharmNet.Bund [2006-006346-34] (PharmNet.Bund, 2006b)	
N01358	ja	ja	nein	ja (UCB BIOSCIENCES Inc., 2014)	ja Clinicaltrials.gov [NCT01261325] (ClinicalTrials.gov, 2015d) WHO-ICTRP [EUCTR2010-019361-28-BE] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015e) EU-CTR [EUCTR2010-019361-28] (EU Clinical Trials Register, 2010) PharmNet.Bund [2010-019361-28] (PharmNet.Bund, 2010)	ja (Klein et al., 2015)[d]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[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])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Die Publikation wurde in internen Datenbanken von UCB Pharma GmbH identifiziert.

EU-CTR: EU Clinical Trials Register, WHO-ICTRP: World Health Organization-International Clinical Trials Registry Platform

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-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-13: 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. Baseline, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
N01114	RCT, doppelblind, parallel, Phase II, verschiedene Dosierungen	Epilepsiepatienten (16–65 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Brivaracetam 50 mg/Tag (n=53) Brivaracetam 150 mg/Tag (n=52) Placebo (n=52)	Baseline: 4 Wochen Auftitrationsphase: 3 Wochen Erhaltungsphase: 7 Wochen anschließend entweder je 2 Wochen Abtitrations- und Dosis-freie Phase, oder 2 Wochen Konversionsphase und Übertritt in offene unkontrollierte Langzeitstudie N01125	Europa (Belgien, Tschechische Republik, Finnland, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Polen, Spanien, UK, Nordirland) 5/2005–3/2006	<u>Primärer Endpunkt:</u> Reduktion der wöchentlichen Anfallsfrequenz fokaler Anfälle während der 7-wöchigen Erhaltungsphase <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Wöchentliche Anfallsfrequenz für alle Anfallstypen (Typen I+II+III) während der Erhaltungsphase - Reduktion und prozentuale Reduktion der wöchentlichen Anfallsfrequenz fokaler Anfälle und aller Anfallstypen (Typen I+II+III) während der Erhaltungsphase - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen während der Erhaltungsphase (wöchentliche Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50%) - Kategorisiertes Ansprechen auf Behandlung bei fokalen Anfällen während der Erhaltungsphase (prozentuale Reduktion <-25%, -25% – <25%, 25% – <75%, 75% – <100%)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Baseline, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						- Prozentualer Anteil anfallsfreier Patienten während der Erhaltungsphase - Prozentualer Anteil anfallsfreier Tage pro 4-wöchigem Zeitraum während der Baseline- und Erhaltungsphase - Zeit bis zum n^{ten} Anfall (n=1, 5 und 10) in der Erhaltungsphase - Patient's Global Evaluation Scale (P-GES) - Investigator's Global Evaluation Scale (I-GES) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOLIE-31-P) - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) - Medizinischer Ressourcenverbrauch - Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Studienabbrüche) - Labortests, EKG, physische und neurologische Untersuchungen, Vitalzeichen, Körpergewicht - Pharmakokinetik (Plasmalevel von Brivaracetam und begleitender Antikonvulsiva)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Baseline, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
N01193	RCT, doppelblind, parallel, Phase II, verschiedene Dosierungen	Epilepsiepatienten (16–65 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Brivaracetam 5 mg/Tag (n=51) Brivaracetam 20 mg/Tag (n=53) Brivaracetam 50 mg/Tag (n=52) Placebo (n=54)	Baseline: 4 Wochen Behandlungsphase: 7 Wochen Entweder Dosis-freie Phase: 2 Wochen oder Übergang in offene unkontrollierte Langzeitstudie N01199	Brasilien, Indien, Mexiko, USA 11/2005–6/2006	<u>Primärer Endpunkt:</u> Reduktion der wöchentlichen Anfallsfrequenz fokaler Anfälle während der 7-wöchigen Behandlungsphase <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Wöchentliche Anfallsfrequenz aller Anfallstypen (Typ I+II+III) während der Behandlungsphase - Reduktion und prozentuale Reduktion der wöchentlichen Anfallsfrequenz fokaler Anfälle und aller Anfallstypen (Typen I+II+III) während der Behandlungsphase - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen während der Behandlungsphase (wöchentliche Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50%) - Kategorisiertes Ansprechen auf Behandlung bei fokalen Anfällen während der Behandlungsphase (prozentuale Reduktion <-25%, -25% – <25%, 25% – <75%, 75% – <100%) - Prozentualer Anteil anfallsfreier Patienten während der

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Baseline, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Behandlungsphase - Prozentualer Anteil anfallsfreier Tage pro 4-wöchigem Zeitraum während der Baseline- und Behandlungsphase - Zeit bis zum n^{ten} Anfall (n=1, 5 und 10) - Patient's Global Evaluation Scale (P-GES) - Investigator's Global Evaluation Scale (I-GES) - Pharmakokinetik (Plasmalevel von Brivaracetam und begleitender Antikonvulsiva) - Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Studienabbrüche) - Labortests, EKG, physische und neurologische Untersuchungen, Vitalzeichen, Körpergewicht
N01252	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, verschiedene Dosierungen	Epilepsiepatienten (≥16–70 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Brivaracetam 20 mg/Tag (n=99) Brivaracetam 50 mg/Tag (n=100) Brivaracetam 100 mg/Tag (n=100) Placebo (n=100)	Baseline: 8 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen anschließend entweder je 2 Wochen Abtitrations- und Dosis-freie Phase, oder Übertritt in offene,	Europa (Belgien, Finnland, Frankreich, Dänemark, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Schweiz, UK),	<u>Primärer Endpunkt:</u> Reduktion der wöchentlichen Anfallsfrequenz fokaler Anfälle während der 12-wöchigen Behandlungsphase <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen während der Behandlungsphase (wöchentliche Reduktion der

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Baseline, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				unkontrollierte Langzeitstudien N01125/N01199	Indien 9/2007–2/2009	Anfallsfrequenz von ≥50%) - Wöchentliche Anfallsfrequenz aller Anfallstypen (Typen I+II+III) während der Behandlungsphase - Prozentuale Reduktion der wöchentlichen Anfallsfrequenz fokaler Anfälle während der Behandlungsphase - Kategorisiertes Ansprechen bei fokalen Anfällen während der Behandlungsphase (prozentuale Reduktion <-25%, -25% – <25%, 25% – <50%, 50% – <75%, 75% – <100% und 100%) - Anteil Anfallsfreiheit (alle Typen) während der Behandlungsphase - Zeit bis zum n^{ten} fokalen Anfall (n=1, 5 und 10) während der Behandlungsphase - Reduktion der Anfallsfrequenz (Typ IC/I) im Verhältnis von Baseline zu Behandlungsphase - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOLIE-31-P) - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) - Patient’s Global Evaluation

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Baseline, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Scale (P-GES) - Investigator's Global Evaluation Scale (I-GES) - Gesundheitsfragebogen EuroQoL-5 (EQ-5D) - Direkte und indirekte Kosten und soziale Parameter - Pharmakokinetik (Plasmalevel von Brivaracetam und begleitender Antikonvulsiva) - Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Studienabbrüche) - Labortests, EKG, Vitalzeichen, Körpergewicht
N01253	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, verschiedene Dosierungen	Epilepsiepatienten (≥16–70 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Brivaracetam 5 mg/Tag (n=99) Brivaracetam 20 mg/Tag (n=100) Brivaracetam 50 mg/Tag (n=102) Placebo (n=99)	Baseline: 8 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen anschließend entweder 1 Woche Abtitrations- und 2 Wochen Dosis-freie Phase, oder Übertritt in die offene unkontrollierte Langzeitstudie N01199	Australien, Brasilien, Canada, Mexiko, USA 9/2007–1/2009	<u>Primärer Endpunkt:</u> Reduktion der wöchentlichen Anfallsfrequenz fokaler Anfälle während der 12-wöchigen Behandlungsphase <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen während der Behandlungsphase (wöchentliche Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50%) - Wöchentliche Anfallsfrequenz aller Anfallstypen (Typen I+II+III) während der Behandlungsphase

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Baseline, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						- Prozentuale Reduktion der wöchentlichen Anfallsfrequenz fokaler Anfälle während der Behandlungsphase - Kategorisiertes Ansprechen bei fokalen Anfällen während der Behandlungsphase (prozentuale Reduktion <-25%, -25% – <25%, 25% – <50%, 50% – <75%, 75% – <100% und 100%) - Anteil Anfallsfreiheit (alle Typen) während der Behandlungsphase - Zeit bis zum n^{ten} fokalen Anfall (n=1, 5 und 10) während der Behandlungsphase - Reduktion der Anfallsfrequenz (Typ IC/I) im Verhältnis von Baseline zu Behandlungsphase - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOLIE-31-P) - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) - Patient's Global Evaluation Scale (P-GES) - Investigator's Global Evaluation Scale (I-GES) - Gesundheitsfragebogen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Baseline, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						EuroQoL-5 (EQ-5D) - Direkte und indirekte Kosten und soziale Parameter - Pharmakokinetik (Plasmalevel von Brivaracetam und begleitender Antikonvulsiva) - Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Studienabbrüche) - Labortests, EKG, Vitalzeichen, Körpergewicht
N01254	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, flexible Dosis	Epilepsiepatienten (≥16–70 Jahre) mit fokalen oder generalisierten Anfällen	Brivaracetam (Startdosis 20 mg/Tag; Auftitration bis 150 mg/Tag möglich) (n=359) Placebo (n=121)	Baseline: 4 Wochen Dosisfindungs-phase: 8 Wochen; Erhaltungsphase: 8 Wochen; anschließend entweder bis zu 3 Wochen Abtitrations- sowie 2 Wochen Dosis-freie Phase, oder Übertritt in offene unkontrollierte Langzeitstudien N01125/N01199	Europa (Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Deutschland, Italien, Norwegen, Russland, Schweden, Ukraine), Hong Kong, Südkorea, Indien, Singapur, Taiwan, Südafrika 10/2007–12/2008	<u>Primärer Endpunkt:</u> Reduktion der wöchentlichen Anfallsfrequenz fokaler Anfälle während der 16-wöchigen Behandlungsphase (und der 8-wöchigen Erhaltungsphase) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - 50%-Responder-Rate bei fokalen bzw. generalisierten Anfällen während der Behandlungsphase und der Erhaltungsphase (wöchentliche Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50%) - Wöchentliche Anfallsfrequenz aller Anfallstypen während der Behandlungsphase und der Erhaltungsphase - Prozentuale Reduktion der

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Baseline, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						wöchentlichen Anfallsfrequenz fokaler bzw. generalisierter Anfälle während der Behandlungsphase und der Erhaltungsphase - Kategorisiertes Ansprechen bei fokalen bzw. generalisierten Anfällen während der Behandlungsphase und der Erhaltungsphase (prozentuale Reduktion <-25%, -25% – <25%, 25% – <50%, 50% – <75%, 75% – <100% und 100%) - Anteil Anfallsfreiheit (alle Typen) während der Behandlungsphase und der Erhaltungsphase - Reduktion der Anfallsfrequenz (Typ IC/I) im Verhältnis von Baseline zu Behandlungsphase - Zeit bis zum n^{ten} fokalen bzw. generalisierten Anfall (n=1, 5 und 10) während der Behandlungsphase - Wöchentliche Anzahl der Tage mit generalisierten Anfällen, allen Anfallstypen bzw. jeden Anfallssubtypen während der Behandlungsphase und der

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Baseline, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Erhaltungsphase - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOLIE-31-P) - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) - Patient's Global Evaluation Scale (P-GES) - Investigator's Global Evaluation Scale (I-GES) - Gesundheitsfragebogen EuroQoL-5 (EQ-5D) - Direkte und indirekte Kosten und soziale Parameter - Pharmakokinetik (Plasmalevel von Brivaracetam und begleitender Antikonvulsiva) - Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Studienabbrüche) - Labortests, Vitalzeichen, physische und neurologische Untersuchungen, psychiatrischer und mentaler Status, EKG, Körpergewicht und -größe
N01358	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, verschiedene Dosierungen	Epilepsiepatienten (≥16–80 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Brivaracetam 100 mg/Tag (n=254) Brivaracetam 200 mg/Tag (n=251)	Baseline: 8 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen anschließend entweder	Europa (Österreich, Belgien, Finnland, Frankreich, Deutschland,	<u>Primärer Endpunkt:</u> Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 28 Tage während der 12-wöchigen Behandlungsphase

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Baseline, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
			Placebo (n=263)	Abtitrationsphase: 4 Wochen und Dosis-freie Phase: 2 Wochen oder Übertritt in offene unkontrollierte Langzeitstudie N01379	Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, UK, Bulgarien, Tschechische Republik, Estland, Ungarn, Lettland, Litauen, Polen, Russland) , Kanada, USA, Brasilien, Mexiko, Hong Kong, Indien, Japan, Südkorea, Taiwan 12/2010–5/2014	- für Europa: 50%-Responder-Rate: prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz während der Behandlungsphase im Vergleich zur Baseline-Phase - für USA: prozentuale Reduktion der Häufigkeit partieller Anfälle im Vergleich zu Placebo (aus ANCOVA) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Prozentuale Reduktion der wöchentlichen Anfallsfrequenz fokaler Anfälle während der Behandlungsphase - Kategorisiertes prozentuale Reduktion fokaler Anfälle während der Behandlungsphase - Anteil Anfallsfreiheit (alle Typen) während der Behandlungsphase - Anfallsfrequenz aller Anfallstypen (Typen I+II+III) während der Behandlungsphase - Zeit bis zum n^{ten} fokalen Anfall (n=1, 5 und 10) während der Behandlungsphase - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOLIE-31-P) - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Baseline, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						- Patient's Global Evaluation Scale (P-GES) - Investigator's Global Evaluation Scale (I-GES) - Direkte Kosten und soziale Parameter - Pharmakokinetik (Plasmalevel von Brivaracetam und begleitender Antikonvulsiva) - Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Studienabbrüche) - Labortests, EKG, Vitalzeichen, Körpergewicht, physische und neurologische Untersuchung, mentaler und psychiatrischer Status

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, EKG: Elektrokardiogramm

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brivaracetam Gruppe 1	Brivaracetam Gruppe 2	Brivaracetam Gruppe 3	Vergleichsgruppe	Behandlung während der Studie
N01114	Auftitrationsphase: • Woche 1: 25 mg/Tag • ab Woche 2: 50 mg/Tag Erhaltungsphase: 50 mg/Tag (2x täglich 25 mg) Abtitrationsphase: • Woche 1: 25 mg/Tag • Woche 2: 0 mg/Tag Dosis-freie Phase: 2 Wochen Konvertierungsphase: 100 mg/Tag	Auftitrationsphase: • Woche 1: 50 mg/Tag • Woche 2: 100 mg/Tag • Woche 3: 150 mg/Tag Erhaltungsphase: 150 mg/Tag (2x täglich 75 mg) Abtitrationsphase: • Woche 1: 100 mg/Tag • Woche 2: 50 mg/Tag Dosis-freie Phase: 2 Wochen Konvertierungsphase: 100 mg/Tag		Placebo Konvertierungsphase • 1. Woche: 50 mg/Tag • 2. Woche: 100 mg/Tag	1-2 Antikonvulsiva
N01193	Behandlungsphase: 5 mg/Tag (2x täglich 2,5 mg) Dosis-freie Phase: 2 Wochen	Behandlungsphase: 20 mg/Tag (2x täglich 10 mg) Dosis-freie Phase: 2 Wochen	Behandlungsphase: 50 mg/Tag (2x täglich 25 mg) Dosis-freie Phase: 2 Wochen	Placebo	1-2 Antikonvulsiva

Studie	Brivaracetam Gruppe 1	Brivaracetam Gruppe 2	Brivaracetam Gruppe 3	Vergleichsgruppe	Behandlung während der Studie
	Konvertierungsphase: 20 mg/Tag	Konvertierungsphase: 20 mg/Tag	Konvertierungsphase: 20 mg/Tag	Konvertierungsphase: 20 mg/Tag	
N01252	Behandlungsphase: 20 mg/Tag (2x täglich 10 mg) Abtitrationsphase: • ab Woche 1: Placebo Dosis-freie Phase: 2 Wochen Konvertierungsphase 50 mg/Tag	Behandlungsphase: 50 mg/Tag (2x täglich 25 mg) Abtitrationsphase: • Woche 1: 20 mg/Tag • Woche 2: Placebo Dosis-freie Phase: 2 Wochen Konvertierungsphase 50 mg/Tag	Behandlungsphase: 100 mg/Tag (2x täglich 50 mg) Abtitrationsphase: • Woche 1: 50 mg/Tag • Woche 2: 20 mg/Tag Dosis-freie Phase: 2 Wochen Konvertierungsphase 50 mg/Tag	Placebo Konvertierungsphase 50 mg/Tag	1-2 Antikonvulsiva
N01253	Behandlungsphase: 5 mg/Tag (2x täglich 2,5 mg) Abtitrationsphase: • Placebo Dosis-freie Phase 2 Wochen Placebo Konvertierungsphase 50 mg/Tag	Behandlungsphase: 20 mg/Tag (2x täglich 10 mg) Abtitrationsphase: • Placebo Dosis-freie Phase 2 Wochen Placebo Konvertierungsphase 50 mg/Tag	Behandlungsphase: 50 mg/Tag (2x täglich 25 mg) Abtitrationsphase: • 20 mg/Tag Dosis-freie Phase 2 Wochen Placebo Konvertierungsphase 50 mg/Tag	Placebo Konvertierungsphase 50 mg/Tag	1-2 Antikonvulsiva

Studie	Brivaracetam Gruppe 1	Brivaracetam Gruppe 2	Brivaracetam Gruppe 3	Vergleichsgruppe	Behandlung während der Studie
N01254	Behandlungsphase: 20 – 150 mg/Tag (2x täglich 10 – 75 mg) Dosisfindungsphase: 8 Wochen Erhaltungsphase: 8 Wochen Abtitrationsphase: • 20mg: Woche 1: 0 mg/Tag • 50mg: Woche 1: 20 mg/Tag • 100mg: Woche 1: 50 mg/Tag Woche 2: 20 mg/Tag • 150mg: Woche 1: 100 mg/Tag Woche 2: 50 mg/Tag, Woche 3: 20 mg/Tag Dosis-freie Phase 2 Wochen Konvertierungsphase • 20 mg/Tag: 20 mg/Tag • 50 mg/Tag: 50 mg/Tag			Placebo Konvertierungsphase • 20 mg/Tag Placebo: 20 mg/Tag Brivaracetam • 50 mg/Tag Placebo: 50 mg/Tag Brivaracetam	1-3 Antikonvulsiva

Studie	Brivaracetam Gruppe 1	Brivaracetam Gruppe 2	Brivaracetam Gruppe 3	Vergleichsgruppe	Behandlung während der Studie
	• 100 mg/Tag: 100 mg/Tag • 150 mg/Tag: 100 mg/Tag			• 100 mg/Tag Placebo: 100 mg/Tag Brivaracetam • 150 mg/Tag Placebo: 100 mg/Tag Brivaracetam	
N01358	Behandlungsphase: 100 mg/Tag (2x täglich 50 mg) Abtitrationsphase: • Woche 1: 50 mg/Tag • Woche 2: 20 mg/Tag • Woche 3/4: Placebo Dosis-freie Phase 2 Wochen Konvertierungsphase 150 mg/Tag	Behandlungsphase: 200 mg/Tag (2x täglich 100 mg) Abtitrationsphase: • Woche 1: 150 mg/Tag • Woche 2: 100 mg/Tag • Woche 3: 50 mg/Tag • Woche 4: 20 mg/Tag Dosis-freie Phase 2 Wochen Konvertierungsphase 150 mg/Tag		Placebo Konvertierungsphase 150 mg/Tag	1-2 Begleit-Antikonvulsiva

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –1

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Geschlecht** **(w/m)** **[n (%)]**	**Ethnische Herkunft** **(weiß/schwarz/asiatisch/andere)** **[n (%)]**	**Gewicht** **(kg)** **[MW (SD)]**	**Größe** **(cm)** **[MW (SD)]**	**BMI** **(kg/m²)** **[MW (SD)]**
N01114						
Brivaracetam 50 mg/Tag	53	29/24 (54,7/45,3)	53/0/0/0 (100,0/0,0/0,0/0,0)	73,6 (19,63)	170,3 (8,7)	25,1 (4,96)
Brivaracetam 150 mg/Tag	52	31/21 (59,6/40,4)	52/0/0/0 (100,0/0,0/0,0/0,0)	70,2 (14,96)	169,8 (8,1)	24,2 (4,35)
Placebo	52	27/25 (51,9/48,1)	51/0/1/0 (98,1/0,0/1,9/0,0)	72,1 (18,22)	169,9 (8,5)	24,8 (4,90)
N01193						
Brivaracetam 5 mg/Tag	50	20/30 (40,0/60,0)	16/2/0/32 (32,0/4,0/0,0/64,0)	69,5 (22,21)	166,2 (8,4)	25,0 (7,41)
Brivaracetam 20 mg/Tag	52	24/28 (46,2/53,8)	22/3/0/27 (42,3/5,8/0,0/51,9)	69,1 (21,66)	165,3 (9,7)	25,1 (6,90)
Brivaracetam 50 mg/Tag	52	24/28 (46,2/53,8)	12/0/0/40 (23,1/0,0/0,0/77,0)	65,5 (18,69)	162,4 (9,4)	24,6 (5,99)
Placebo	54	30/24 (55,6/44,4)	23/0/0/31 (42,6/0,0/0,0/57,4)	67,7 (17,63)	164,6 (11,0)	24,9 (5,46)
N01252						
Brivaracetam 20 mg/Tag	99	38/61 (38,4/61,6)	76/0/22/1 (76,8/0,0/22,2/1,0)	72,3 (18,5)	169,9 (9,7)	24,9 (5,19)
Brivaracetam 50 mg/Tag	99	45/54 (45,5/54,5)	76/0/23/0 (76,8/0,0/23,2/0,0)	71,1 (14,4)	168,3 (8,5)[b]	25,1 (4,15)[b]
Brivaracetam 100 mg/Tag	100	42/58 (42,0/58,0)	76/0/24/0 (76,0/0,0/24,0/0,0)	72,0 (18,1)	168,9 (9,2)[b]	25,2 (5,26)[b]
Placebo	100	46/54 (46,0/54,0)	77/0/23/0 (77,0/0,0/23,0/0,0)	70,1 (17,3)	167,8 (9,2)[b]	24,8 (5,22)[b]
N01253						
Brivaracetam 5 mg/Tag	97	48/49 (49,5/50,5)	73/5/0/19 (75,3/5,2/0,0/19,5)	76,6 (18,7)	166,7 (9,9)	27,5 (6,28)
Brivaracetam 20 mg/Tag	100	48/52 (48,0/52,0)	70/5/2/23 (70,0/5,0/2,0/23,0)	76,6 (20,4)[c]	165,7 (11,0)[c]	27,9 (7,08)[c]
Brivaracetam 50 mg/Tag	101	50/51 (49,5/50,5)	77/2/3/19 (76,2/2,0/3,0/18,8)	75,0 (20,1)	166,2 (9,1)[c]	27,1 (6,42)[c]
Placebo	98	55/43 (56,1/43,9)	66/4/1/27 (67,3/4,1/1,0/27,6)	77,0 (21,4)	165,6 (9,5)[c]	28,0 (6,94)[c]
N01254						
Brivaracetam 20-150 mg/Tag	323[d]	159/164 (49,2/50,8)	186/0/137/0 (57,6/0,0/42,4/0,0)	69,9 (15,7)	167,5 (9,2)	24,8 (4,82)
Placebo	108[d]	48/60 (44,4/55,6)	62/0/45/1 (57,4/0,0/41,7/0,9)	68,9 (14,8)	167,5 (9,2)	24,5 (4,69)
N01358						
Brivaracetam 100 mg/Tag	253[e]	151/102 (59,7/40,3)	182/8/32/29 (71,9/3,2/12,6/11,5)	74,1 (16,8)	166,6 (9,8)[f]	26,7 (5,7)[f]
Brivaracetam 200 mg/Tag	250[e]	117/133 (46,8/53,2)	182/7/29/29 (72,8/2,8/11,6/11,6)	75,4 (19,0)[f]	168,7 (9,9)[f]	26,4 (6,0)[g]
Placebo	261[e]	128/133 (49,0/51,0)	189/11/32/26 (72,4/4,2/12,3/10,0)	76,1 (20,0)	168,3 (10,0)[f]	26,7 (5,7)[f]

Studie Gruppe	N[a]	Geschlecht (w/m) [n (%)]	Ethnische Herkunft (weiß/schwarz/asiatisch/andere) [n (%)]	Gewicht (kg) [MW (SD)]	Größe (cm) [MW (SD)]	BMI (kg/m^2) [MW (SD)]
a: soweit nicht anders angegeben, Anzahl der Patienten in der ITT-Population b: abweichende Patientenzahl: Brivaracetam 50 mg/Tag n=98, Brivaracetam 100 mg/Tag n=98, Placebo n=97 c: abweichende Patientenzahl: Brivaracetam 20 mg/Tag n=99, Brivaracetam 50 mg/Tag n=99, Placebo n=96 d: abweichende Population: Patientenzahl für die ITT-Studienteilpopulation mit Stratifikationsfaktor: fokale Anfälle e: abweichende Population: Patientenzahl für die Safety Set-Population f: abweichende Patientenzahl: Brivaracetam 100 mg/Tag n=250, Brivaracetam 200 mg/Tag n=249, Placebo n=258 g: abweichende Patientenzahl: Brivaracetam 200 mg/Tag n=248 N: Gesamtanzahl Patienten, n: Anzahl Patienten in dieser Gruppierung, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, BMI: Body Mass Index, ITT: Intention to treat						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –2

Studie Gruppe	N[a]	Alter (Jahre) [MW (SD)]	Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre) [MW (SD)]	Dauer der Erkrankung (Jahre) bei Randomisierung [MW (SD)]	Mediane Anzahl fokaler Anfälle pro Woche bei Baseline [Median (Q1 – Q3)]	Anzahl vorhergehender Antikonvulsiva [Anzahl der Patienten (≤ 2; >2)]
N01114						
Brivaracetam 50 mg/Tag	53	38,2 (12,1)	13,2 (10,4)	25,1 (14,8)	1,75 (1,08 – 4,00)	19; 34
Brivaracetam 150 mg/Tag	52	34,4 (10,1)	14,5 (10,7)	19,8 (11,6)	2,94 (1,91 – 4,34)	18; 34
Placebo	52	40,0 (11,7)	19,0 (13,5)	21,0 (12,9)	2,27 (1,37 – 5,18)	20; 32
N01193						
Brivaracetam 5 mg/Tag	50	32,7 (12,2)	16,8 (12,6)	16,0 (11,5)	2,21 (1,38 – 5,00)	36; 14
Brivaracetam 20 mg/Tag	52	35,3 (13,7)	12,4 (10,3)	22,9 (13,5)	2,34 (1,50 – 6,06)	33; 19
Brivaracetam 50 mg/Tag	52	30,9 (11,6)	11,9 (8,5)	19,1 (10,8)	1,95 (1,33 – 3,97)	40; 12
Placebo	54	33,6 (11,3)	11,8 (9,1)	21,7 (13,0)	2,23 (1,30 – 4,22)	37; 17

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter (Jahre) [MW (SD)]**	**Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre) [MW (SD)]**	**Dauer der Erkrankung (Jahre) bei Randomisierung [MW (SD)]**	**Mediane Anzahl fokaler Anfälle pro Woche bei Baseline [Median (Q1 – Q3)]**	**Anzahl vorhergehender Antikonvulsiva [Anzahl der Patienten (≤ 2; >2)]**
N01252						
Brivaracetam 20 mg/Tag	99	35,7 (12,5)	13,6 (10,8)	22,1 (13,6)	1,93 (1,28 – 3,59)	47; 52
Brivaracetam 50 mg/Tag	99	38,9 (13,6)	16,5 (13,5)	22,3 (13,0)	1,80 (1,25 – 3,47)	51; 48
Brivaracetam 100 mg/Tag	100	38,0 (13,1)	15,9 (12,6)	22,1 (12,8)	2,02 (1,26 – 3,25)	53; 47
Placebo	100	36,4 (13,0)	16,0 (12,9)	20,4 (12,3)	2,07 (1,35 – 6,04)	51; 49
N01253						
Brivaracetam 5 mg/Tag	97	38,9 (11,6)	16,8 (14,3)[b]	22,2 (12,1)[b]	2,32 (1,38 – 5,36)	62; 35
Brivaracetam 20 mg/Tag	100	37,3 (13,3)	14,5 (12,2)	22,9 (14,0)	2,23 (1,49 – 6,94)	52; 48
Brivaracetam 50 mg/Tag	101	38,9 (12,3)	12,7 (11,5)	26,2 (12,0)	2,85 (1,51 – 7,18)	57; 44
Placebo	98	37,5 (12,6)	13,3 (12,1)	24,3 (12,2)	2,63 (1,64 – 4,55)	58; 38[b]
N01254						
Brivaracetam 20-150 mg/Tag	323[c]	36,4 (11,5)	14,7 (10,3)	21,8 (12,5)	2,21 (1,25 – 4,51)	194; 129
Placebo	108[c]	36,6 (11,9)	14,6 (11,3)	22,1 (11,7)	2,29 (1,23 – 4,23)	64; 44
N01358						
Brivaracetam 100 mg/Tag	253[d]	39,1 (13,4)	17,4 (13,9)[e]	22,2 (13,3)[e]	9,5 (2 – 354)[e,f]	73; 137[g]
Brivaracetam 200 mg/Tag	250[d]	39,8 (12,8)	16,8 (13,5)[e]	23,4 (14,6)[e]	9,3 (3 – 710)[e,f]	70; 137[g]
Placebo	261[d]	39,8 (12,5)	17,5 (13,4)[e]	22,7 (13,3)[e]	10,0 (3 – 560)[e,f]	72; 147[g]

a: soweit nicht anders angegeben, Anzahl der Patienten in der ITT-Population

b: abweichende Patientenzahl: Brivaracetam 5 mg/Tag n=96, Placebo n=96

c: abweichende Population: Patientenzahl für die ITT-Studienteilpopulation mit Stratifikationsfaktor: fokale Anfälle

d: abweichende Population: Patientenzahl für die Safety Set-Population

e: abweichende Patientenzahl: Brivaracetam 100 mg/Tag n=252, Brivaracetam 200 mg/Tag n=249, Placebo n=259

f: fokale Anfälle pro 28 Tage [Median (Min – Max)]

g: abweichende Population: Patientenzahl für die Studienteilpopulation ohne begleitende Einnahme von Lacosamid und Eslicarbazepin

N: Gesamtanzahl Patienten, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Q1: 0,25-Quantil, Q3: 0,75-Quantil, ITT: Intention to treat

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

N01114 – Van Paesschen et al. 2013: Bei der Studie N01114 handelt es sich um eine 18-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase II Studie mit einem parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Brivaracetam als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 3 Behandlungsarme – Brivaracetam 50 mg/Tag und 150 mg/Tag, sowie Placebo – und wurde vom 11.05.2005 bis zum 28.03.2006 in Europa durchgeführt.

Es wurden 157 Patienten mit fokaler Epilepsie im Alter von 16 bis 65 Jahren eingeschlossen, die trotz Behandlung mit 1 oder 2 Antikonvulsiva nicht anfallsfrei waren. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 3 Behandlungsarme randomisiert.

Die Studie N01114 hatte eine 4-wöchige Baseline-Phase, in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde, gefolgt von einer 3-wöchigen Auftitrations-, einer 7-wöchigen Erhaltungs-, einer 2-wöchigen Abtitrations- und einer 2-wöchigen Dosis-freien Phase. Anstelle des Ausschleichens von Brivaracetam konnten die Patienten an der offenen, unkontrollierten Langzeitstudie N01125 teilnehmen. Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 4 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Brivaracetam auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in allen 3 Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Patienten der verschiedenen Behandlungsarme ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie N01114 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

N01193 – French et al. 2010: Bei der Studie N01193 handelt es sich um eine 13-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase II Studie mit einem parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Brivaracetam als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 4 Behandlungsarme – Brivaracetam 5 mg/Tag, 20 mg/Tag und 50 mg/Tag, sowie Placebo – und wurde vom 07.11.2005 bis zum 29.06.2006 in Brasilien, Indien, Mexiko und den USA durchgeführt.

Es wurden 210 Patienten mit fokaler Epilepsie im Alter von 16 bis 65 Jahren eingeschlossen, die trotz Behandlung mit 1 oder 2 Antikonvulsiva nicht anfallsfrei waren. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 4 Behandlungsarme randomisiert.

Die Studie N01193 hatte eine 4-wöchige Baseline-Phase, in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde, gefolgt von einer 7-wöchigen Behandlungsphase und einer 2-wöchigen Dosis-freien Phase. Anstelle des Beendens der Studie konnten die Patienten an der offenen, unkontrollierten Langzeitstudie N01199 teilnehmen. Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 4 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Brivaracetam auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in allen 4 Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Patienten der verschiedenen Behandlungsarme ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie N01193 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

N01252 – Ryvlin et al. 2014: Bei der Studie N01252 handelt es sich um eine 24-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III Studie mit einem parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Brivaracetam als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 4 Behandlungsarme – Brivaracetam 20 mg/Tag, 50 mg/Tag und 100 mg/Tag, sowie Placebo – und wurde vom 10.09.2007 bis zum 09.02.2009 in Europa und Indien durchgeführt.

Es wurden 399 Patienten mit fokaler Epilepsie im Alter von 16 bis 70 Jahren eingeschlossen, die trotz Behandlung mit 1 oder 2 Antikonvulsiva nicht anfallsfrei waren. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 4 Behandlungsarme randomisiert.

Die Studie N01252 hatte eine 8-wöchige Baseline-Phase, in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungs-, 2-wöchigen Abtitrations- und 2-wöchigen Dosis-freien Phase. Anstelle des Absetzens von Brivaracetam konnten die Patienten an einer der offenen, unkontrollierten Langzeitstudien N01125 oder N01199 teilnehmen. Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 8 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Brivaracetam auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in allen 4 Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Patienten der verschiedenen Behandlungsarme ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie N01252 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

N01253 – Biton et al. 2014: Bei der Studie N01253 handelt es sich um eine 23-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III Studie mit einem parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Brivaracetam als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 4 Behandlungsarme – Brivaracetam 5 mg/Tag, 20 mg/Tag und 50 mg/Tag, sowie Placebo – und fand vom 07.09.2007 bis zum 02.01.2009 in Nordamerika, Mittelamerika und Australien statt.

Es wurden 400 Patienten mit fokaler Epilepsie im Alter von 16 bis 70 Jahren eingeschlossen, die trotz Behandlung mit 1 oder 2 Antikonvulsiva nicht anfallsfrei waren. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 4 Behandlungsarme randomisiert.

Die Studie N01253 hatte eine 8-wöchige Baseline-Phase in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungs-, 1-wöchigen Abtitrations- und der 2-wöchigen Dosis-freien Phase. Anstelle des Absetzens von Brivaracetam konnten die Patienten an der offenen, unkontrollierten Langzeitstudie N01199 teilnehmen. Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 8 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Brivaracetam auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in allen 4 Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Patienten der verschiedenen Behandlungsarme ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie N01253 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

N01254 – Kwan et al. 2014: Bei der Studie N01254 handelt es sich um eine 25-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III Studie mit einem parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit

und Sicherheit von Brivaracetam als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler und generalisierter Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 2 Behandlungsarme – Brivaracetam in flexibler Dosierung (Startdosis 20 mg/Tag, Auftitration bis 150 mg/Tag möglich) und Placebo – und fand vom 15.10.2007 bis zum 15.12.2008 in Europa, Hong Kong, Südkorea, Indien, Singapur, Taiwan und Südafrika statt.

Es wurden 431 Patienten mit fokaler Epilepsie im Alter von 16 bis 70 Jahren und 49 Patienten mit generalisierter Epilepsie eingeschlossen, die trotz Behandlung mit 1 bis 3 Antikonvulsiva nicht anfallsfrei waren. Im vorliegenden Dossier werden nur die Daten innerhalb der für Brivaracetam zugelassen Indikation präsentiert – die Ergebnisse für die Patienten mit generalisierter Epilepsie werden nicht dargestellt. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 3:1 unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 2 Behandlungsarme randomisiert.

Nach Tabelle 7:4 des klinischen Berichtes (UCB Pharma S.A., 2010) erhielten 15/431 der Patienten (3%) eine finale Erhaltungsdosis von 20 mg/Tag Brivaracetam, die unterhalb der zugelassenen Dosierungen von 50-200 mg/Tag liegt. Da die Randomisierung nur zwischen Placebo und Verum erfolgte, nicht jedoch zwischen einzelnen Dosierungen, dürfen diese Patienten wegen einer möglichen Selektionsverzerrung (Aufbruch der Randomisierung) nicht aus der Brivaracetam-Behandlungsgruppe entfernt werden. Die Beibehaltung dieser Patienten erfolgt ebenso aus der Beachtung der so genannten 80%-Regel.

Die Studie N01254 wies eine 4-wöchige Baseline-Phase auf, in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde, gefolgt von einer 8-wöchigen Dosisfindungs- und einer 8-wöchigen Erhaltungsphase bei konstanter Dosis Brivaracetam, sowie einer 3-wöchigen Abtitrations- und 2-wöchigen Dosis-freien Phasen. Anstelle des Absetzens von Brivaracetam konnten die Patienten an einer der offenen, unkontrollierten Langzeitstudien N01125 oder N01199 teilnehmen. Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 4 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Brivaracetam auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in den beiden Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Patienten der beiden Behandlungsarmen ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie N01254 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

N01358 – Klein et al. 2015: Bei der Studie N01358 handelt es sich um eine 26-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III Studie mit einem parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit

und Sicherheit von Brivaracetam als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 3 Behandlungsarme – Brivaracetam 100 mg/Tag und 200 mg/Tag, sowie Placebo – und wurde vom 10.12.2010 bis zum 22.05.2014 in Nord- und Mittelamerika, sowie Europa und Asien durchgeführt.

Es wurden 768 Patienten mit fokaler Epilepsie im Alter von 16 bis 80 Jahren eingeschlossen, die trotz Behandlung mit 1 oder 2 Antikonvulsiva nicht anfallsfrei waren. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 3 Behandlungsarme randomisiert.

Die Studie N01358 hatte eine 8-wöchige Baseline-Phase, in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungs-, 4-wöchigen Abtitrations- und einer 2-wöchigen Dosis-freien Phase. Anstelle des Beendens der Studie konnten die Patienten an der offenen, unkontrollierten Langzeitstudie N01379 teilnehmen. Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 8 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Brivaracetam auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in allen 3 Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Patienten der verschiedenen Behandlungsarme ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie N01358 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

Mit einem Durchführungszeitraum nach der Zulassung der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin weist die Studie N01358 diesbezüglich eine Besonderheit auf. Da Lacosamid und Eslicarbazepin während der Durchführung der Studie N01358 bereits in der Klinik eingesetzt wurden, befanden sich Patienten mit einer begleitenden Lacosamid- oder Eslicarbazepin-Behandlung in der Brivaracetam-Studienpopulation. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch eine gleichzeitige Behandlung mit den Vergleichswirkstoffen in der Studie N01358 zu vermeiden, waren alle Brivaracetam-Patienten mit entsprechender Begleitmedikation von der Analyse wie folgt auszuschließen: Für den indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen Lacosamid waren alle Patienten mit begleitender Lacosamid-Behandlung aus Verum- und Placeboarmen der Studie N01358 auszuschließen und für den indirekten Vergleich von Eslicarbazepin gegen Brivaracetam waren alle Patienten mit begleitender Eslicarbazepin-Behandlung aus Verum- und Placeboarmen der Studie N01358 auszuschließen. Für den indirekten Vergleich gegen die kombinierten Ergebnisse zu beiden Vergleichswirkstoffen waren alle Patienten mit begleitender Behandlung mit Lacosamid und/oder Eslicarbazepin aus Verum- und Placeboarmen der Studie N01358 auszuschließen.

In den Ergebnistabellen werden die 3 untersuchten Populationen der N01358 wie folgt benannt:

N01358-LCM: Brivaracetam-Population ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid

N01358-ESL: Brivaracetam-Population ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin

N01358-LCM/ESL: Brivaracetam-Population ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin

Die nachfolgende Tabelle stellt die Fallzahlen der ITT- und Safety-Population für die unterschiedlichen Populationen dar. Die Population ohne Eslicarbazepin entspricht laut Tabelle fast vollständig der ursprünglichen Population, da nur 16 von 760 ITT-Patienten (=2%) für die Zusatznutzenbewertung gegen Eslicarbazepin nicht berücksichtigt werden konnten.

Tabelle 4-17: ITT und Saftey-Population der Studie N01358

	Placebo **N (%)**	**Brivaracetam 100 mg/Tag** **N (%)**	**Brivaracetam 200 mg/Tag** **N (%)**	**Brivaracetam Gesamt** **N (%)**
ITT-Population (Wirksamkeitsendpunkte)				
Gesamt	259 (100%)	252 (100%)	249 (100%)	501 (100%)
ohne ESL	254 (98%)	244 (97%)	246 (99%)	490 (98%)
ohne LCM	222 (86%)	218 (87%)	210 (84%)	428 (85%)
ohne LCM oder ESL	219 (85%)	210 (83%)	207 (83%)	417 (83%)
Safety Population (Verträglichkeitsendpunkte)				
Gesamt	261 (100%)	253 (100%)	250 (100%)	503 (100%)
ohne ESL	256 (98%)	245 (97%)	247 (99%)	492 (98%)
ohne LCM	224 (86%)	219 (87%)	211 (84%)	430 (85%)
ohne LCM oder ESL	221 (85%)	211 (83%)	208 (83%)	419 (83%)

Zusammenfassende Betrachtung der Studien

Bei den hier beschriebenen Zulassungsstudien handelt es sich jeweils um multizentrische randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien. Mit Ausnahme der Studie N01254 (Phase III, flexible Dosis 20-150 mg/Tag) wurden 2 bis 3 verschiedene Brivaracetam-Dosierungen gegen Placebo verglichen.

In allen Studien wurde in einer prospektiven Baseline-Phase über 4 bzw. 8 Wochen die durchschnittliche Anfallsfrequenz ermittelt und dann der therapeutische Effekt der Prüfmedikation gegenüber Placebo untersucht. Eine Aufdosierung erfolgte nur in den Studien N01254 und N01114. Dies geschah bei der Studie N01254 nach den individuellen Empfehlungen des Arztes und bei der Studie N01114 mit gleichen Titrationsschritten (Steigerung um 50 mg/Tag pro Woche) über maximal 3 Wochen. Danach erfolgte eine 7- bis

12-wöchige Erhaltungsphase. Mit Ausnahme der Studie N01193 erfolgte in allen Studien nach der Erhaltungsphase eine 2- bis 4-wöchige Abtitrationsphase. Bei allen Studien bestand nach der Behandlungsphase die Möglichkeit zum Übergang in eine offene, unkontrollierte Langzeitstudie.

Die Intervention bestand in allen Studien aus der Verabreichung von Brivaracetam 2x täglich bzw. von Placebo im Kontrollarm.

Die Studienpopulationen bestanden aus Patienten im Alter von 16 bis maximal 80 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz gleichzeitiger Einnahme von 1 bis 3 zugelassener Antikonvulsiva mindestens 4 fokale Anfälle pro 4 Wochen bzw. 8 fokale Anfälle pro 8 Wochen in der prospektiven Baseline-Phase aufwiesen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind für die Studienpopulation in allen betrachteten Studien vergleichbar. Das Durchschnittsalter liegt in allen Studien etwa zwischen 31 und 40 Jahren mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 16-26 Jahren. Bei den mittleren Werten für Gewicht (65,5-77,0 kg) und BMI (24,2-28,0 kg/m^2) sowie der Geschlechterverteilung gibt es sowohl innerhalb als auch zwischen den Studien keine relevanten Unterschiede. Ein Teil der Studien wurde auch im asiatischen Raum durchgeführt (N01252, N01254 und N01358), so dass in diesen Studien ein höherer Anteil asiatischer Patienten festzustellen ist.

In allen Studien wurden vergleichbare Endpunkte verwendet. Der primäre Endpunkt ist die Reduzierung der wöchentlichen Anfallsfrequenz bei Patienten mit fokaler Epilepsie während der Erhaltungsphase (auch für die FDA-Auswertung der Studie N01358, während für die EMA-Auswertung dieser Studie die 50%-Responder-Rate als primärer Endpunkt definiert wurde). Die patientenrelevanten Endpunkte sind durch die 50%-Responder-Rate, die Rate anfallsfreier Patienten, Lebensqualität (QOLIE-31-P) sowie UE – außer für die Lebensqualität in der Studie N01193 – vollständig abgedeckt.

Die Studien schließen äquivalente Patientenpopulationen ein und erheben vergleichbar operationalisierte Endpunkte. Eine zusammenfassende Betrachtung der Studien durch Meta-Analysen und eine Verwendung dieser für indirekte Vergleiche ist somit nach medizinischen und methodischen Gesichtspunkten möglich. Unter Berücksichtigung der Studien-populationen und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein>	<hoch/ niedrig>
N01114	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01193	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01252	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01253	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01254	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01358	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für alle Studien wurde eine Randomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Durch ein interactive voice/web response system (IVRS/IXRS) war eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. In den Studien N01114 und N01193 wurde dies durch einen zentralen Randomisierungsanruf über ein zentrales Randomisierungszentrum (CRC) gewährleistet. Patienten und Behandler waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Durch das Vorliegen der originalen klinischen Berichte nach Vorgabe der präspezifizierten SAPs können eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die auf eine mögliche Verzerrung der Studien hinweisen, ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial aller Studien als niedrig bewertet.

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Anfallsfreiheit	50%-Responder-Rate	Unerwünschte Ereignisse	QOLIE-31-P
N01114	ja	ja	ja	ja
N01193	ja	ja	ja	nein
N01252	ja	ja	ja	ja
N01253	ja	ja	ja	ja
N01254	ja	ja	ja	ja
N01358	ja	ja	ja	ja

Es werden nur Endpunkte dokumentiert, die zur Zusatznutzenbewertung durch den in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellten indirekten Vergleich herangezogen werden können.

Die Patientenzahlen der ursprünglichen Population der Studie N01358 (ohne Nicht-Berücksichtigung der Lacosamid- und/oder Eslicarbazepin-Patienten) werden im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Anfallsfreiheit – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Anfallsfreiheit“

Studie	Operationalisierung
N01114	Der Endpunkt „Anfallsfreiheit“ wird durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten operationalisiert, bei denen während der Behandlungsphase (d. h. ohne Abtitrationsphase) keine Anfälle auftraten. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
N01193	siehe N01114
N01252	siehe N01114
N01253	siehe N01114 Die Auswertung erfolgte hier auf Basis der mITT-Population, d. h. alle Patienten der ITT-Population mit Ausnahme von 3 Patienten, die aufgrund von schweren anhaltenden Protokollverletzungen, sowie 1 Patient, der aufgrund von extrem hoher Anfallsfrequenz (>100 Anfälle/Tag) ausgeschlossen wurde.
N01254	siehe N01114
N01358	siehe N01114
ITT-Population: Intention to treat-Population, mITT-Population: modified Intention to treat-Population	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
N01114	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01193	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01252	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01253	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01254	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01358	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie in 4.3.1.2.2 beschrieben, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle eingeschlossenen Studien zu Brivaracetam als niedrig angesehen. Da studienübergreifend ein doppelblindes Design gewählt wurde, war die Verblindung der Endpunkterheber jeweils gewährleistet. Die Häufigkeit fokaler Anfälle wurde mittels der ITT-Population ausgewertet (bzw. mITT Population für die Studie N01253), womit das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Anfallsfreiheit" adäquat umgesetzt erscheint. Die Patienten verfügten über ein Tagebuch, in welches sie bei auftretendem Anfall einen Eintrag dokumentierten. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, zudem liegen auch alle Originalresultate aus den klinischen Studienberichten vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Anfallsfreiheit" als niedrig eingestuft.

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

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse der einzelnen Studien für den Endpunkt „Anfallsfreiheit" nachfolgend zusammen mit den jeweiligen Meta-Analysen dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 schließen äquivalente Patientenpopulationen ein und erheben den Endpunkt „Anfallsfreiheit" anhand einer vergleichbaren Operationalisierung, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-20. Die Ergebnisse lassen sich daher nach medizinischen und methodischen Gesichtspunkten durch eine Meta-Analyse zusammenfassend beschreiben. Unter Berücksichtigung der Studienpopulationen und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gegeben, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
N01114	8/104 (7,7)	1/52 (1,9)	4,00 [0,51; 31,13]; 0,1855 4,25 [0,52; 34,93]; 0,1782 0,06 [-0,01; 0,12]; 0,0744
N01193	3/52 (5,8)	1/54 (1,9)	3,12 [0,33; 29,00]; 0,3181 3,24 [0,33; 32,24]; 0,3150 0,04 [-0,03; 0,11]; 0,2920
N01252	4/199 (2,0)	0/100 (0,0)	4,54 [0,25; 83,59]; 0,3082 4,63 [0,25; 86,79]; 0,3058 0,02 [0,00; 0,04]; 0,1106
N01253	4/101 (4,0)	0/96 (0,0)	8,56 [0,47; 156,88]; 0,1480 8,91 [0,47; 167,70]; 0,1442 0,04 [0,00; 0,08]; 0,0667
N01254	21/323 (6,5)	0/108 (0,0)	14,47 [0,88; 236,81]; 0,0610 15,42 [0,93; 256,80]; 0,0566 0,07 [0,04; 0,09]; <0,0001
N01358-LCM[a]	14/428 (3,3)	2/222 (0,9)	3,63 [0,83; 15,83]; 0,0861 3,72 [0,84; 16,51]; 0,0841 0,02 [0,00; 0,04]; 0,0265
N01358-ESL[b]	23/490 (4,7)	2/254 (0,8)	5,96 [1,42; 25,08]; 0,0149 6,21 [1,45; 26,53]; 0,0138 0,04 [0,02; 0,06]; 0,0004
N01358-LCM/ESL[c]	14/417 (3,4)	2/219 (0,9)	3,68 [0,84; 16,03]; 0,0831 3,77 [0,85; 16,74]; 0,0811 0,02 [0,00; 0,05]; 0,0251
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	4,59 [1,89; 11,18]; 0,0008	I^2=0%	p=0,9500
Brivaracetam-ESL[b]	5,51 [2,28; 13,31]; 0,0001	I^2=0%	p=0,9642
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	4,61 [1,90; 11,23]; 0,0008	I^2=0%	p=0,9511

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
[b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin
[c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

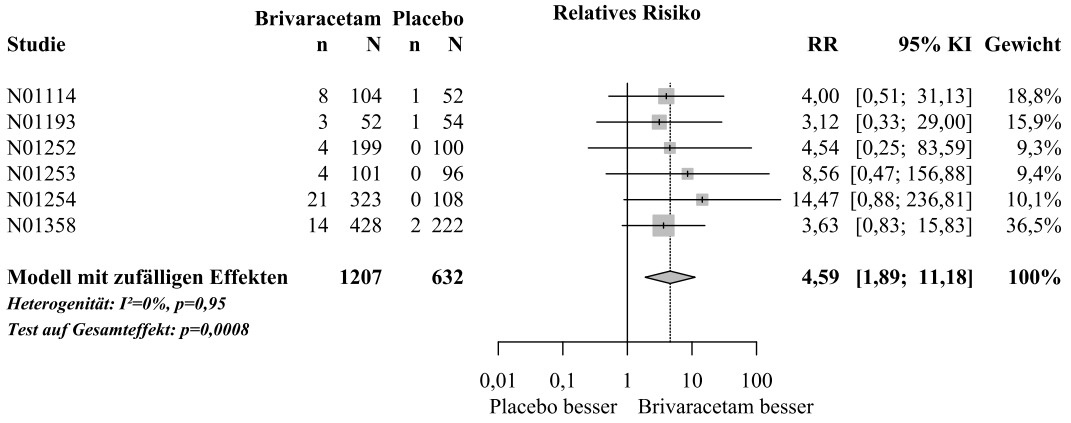


Abbildung 3: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

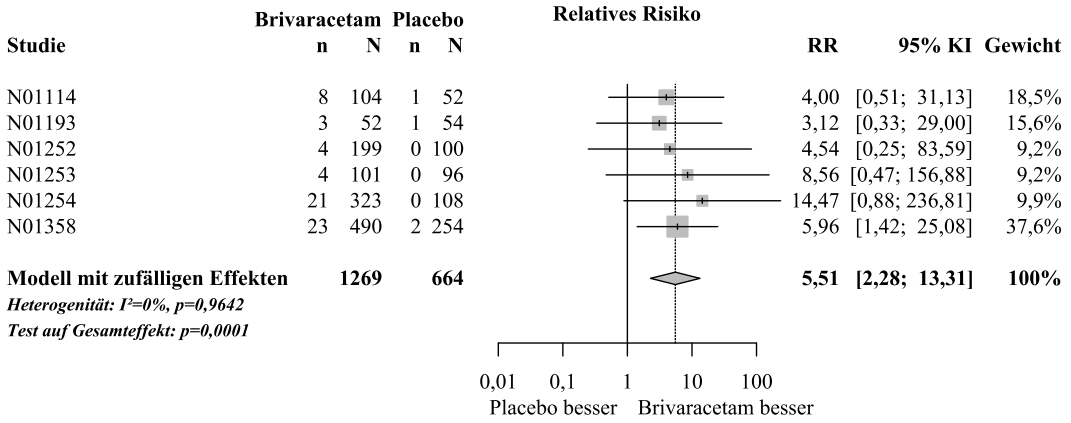


Abbildung 4: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

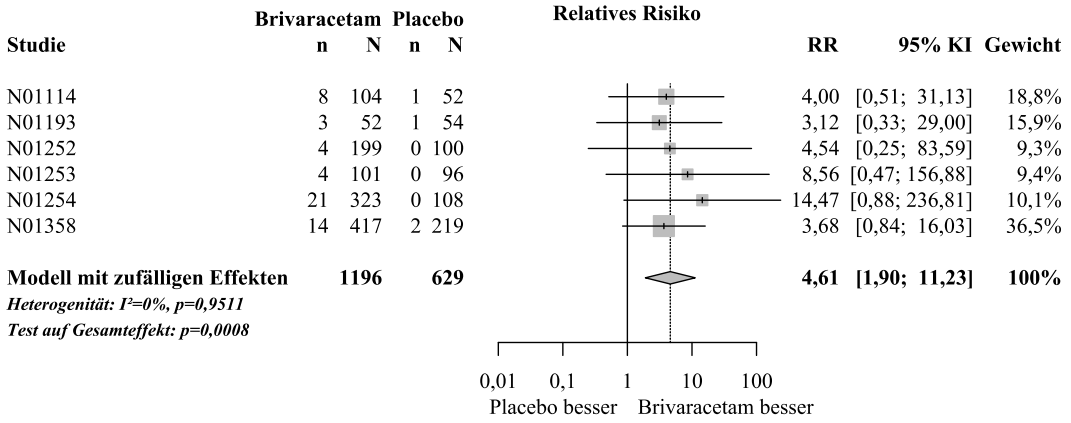


Abbildung 5: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Patienten der Brivaracetam-Arme erreichten in allen Studien häufiger Anfallsfreiheit als Patienten der Placebo-Arme. Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ wiesen die Studien anhand des RR homogene Effekte auf.

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo.

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

4.3.1.3.1.2 50%-Responder-Rate – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „50%-Responder-Rate“

Studie	Operationalisierung
N01114	Der Endpunkt „50%-Responder-Rate“ wurde durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten operationalisiert, die in der Behandlungsphase (d. h. ohne Abtitrationsphase) eine Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle von ≥50% im Vergleich zur Baseline-Phase erreichten. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
N01193	siehe N01114
N01252	siehe N01114
N01253	siehe N01114 Die Auswertung erfolgte hier auf Basis der mITT-Population, d. h. alle Patienten der ITT-Population mit Ausnahme von 3 Patienten, die aufgrund von schweren anhaltenden Protokollverletzungen, sowie 1 Patient, der aufgrund von extrem hoher Anfallsfrequenz (>100 Anfälle/Tag) ausgeschlossen wurde.
N01254	siehe N01114
N01358	siehe N01114
ITT-Population: Intention to treat-Population, mITT-Population: modified Intention to treat-Population	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
N01114	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01193	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01252	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01253	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01254	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01358	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie in 4.3.1.2.2 beschrieben, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle eingeschlossenen Studien zu Brivaracetam als niedrig angesehen. Da studienübergreifend ein doppelblindes Design gewählt wurde, war die Verblindung der Endpunkterheber jeweils gewährleistet. Die Häufigkeit fokaler Anfälle wurde mittels der ITT-Population ausgewertet (bzw. mITT-Population für die Studie N01253), womit das ITT-Prinzip für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ adäquat umgesetzt erscheint. Die Patienten verfügten über ein Tagebuch, in welches sie bei auftretendem Anfall einen Eintrag dokumentierten. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, zudem liegen auch alle Originalresultate aus den klinischen Studienberichten vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „50%-Responder-Rate“ als niedrig eingestuft.

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

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse der einzelnen Studien für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ nachfolgend zusammen mit den jeweiligen Meta-Analysen dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 schließen äquivalente Patientenpopulationen ein und erheben den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ anhand einer vergleichbaren Operationalisierung, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-23. Die Ergebnisse lassen sich daher nach medizinischen und methodischen Gesichtspunkten durch eine Meta-Analyse zusammenfassend beschreiben. Unter Berücksichtigung der Studienpopulationen und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gegeben, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brivaracetam n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
N01114	38/104 (36,5)	12/52 (23,1)	1,58 [0,91; 2,76]; 0,1060 1,92 [0,90; 4,10]; 0,0921 0,13 [-0,01; 0,28]; 0,0731
N01193	29/52 (55,8)	9/54 (16,7)	3,35 [1,76; 6,37]; 0,0002 6,30 [2,56; 15,52]; <0,0001 0,39 [0,22; 0,56]; <0,0001
N01252	63/199 (31,7)	20/100 (20,0)	1,58 [1,02; 2,46]; 0,0417 1,85 [1,04; 3,29]; 0,0352 0,12 [0,01; 0,22]; 0,0245
N01253	33/101 (32,7)	16/96 (16,7)	1,96 [1,16; 3,32]; 0,0124 2,43 [1,23; 4,78]; 0,0105 0,16 [0,04; 0,28]; 0,0078
N01254	110/323 (34,1)	26/108 (24,1)	1,41 [0,98; 2,04]; 0,0645 1,63 [0,99; 2,68]; 0,0547 0,10 [0,00; 0,20]; 0,0411
N01358-LCM[a]	169/428 (39,5)	49/222 (22,1)	1,79 [1,36; 2,35]; <0,0001 2,30 [1,59; 3,34]; <0,0001 0,17 [0,10; 0,25]; <0,0001
N01358-ESL[b]	188/490 (38,4)	56/254 (22,0)	1,74 [1,35; 2,25]; <0,0001 2,20 [1,55; 3,12]; <0,0001 0,16 [0,10; 0,23]; <0,0001

Studie	**Brivaracetam n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
N01358-LCM/ESL[c]	165/417 (39,6)	49/219 (22,4)	1,77 [1,34; 2,33]; <0,0001 2,27 [1,56; 3,30]; <0,0001 0,17 [0,10; 0,24]; <0,0001
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	1,75 [1,45; 2,11]; <0,0001	I^2=12,4%	p=0,3359
Brivaracetam-ESL[b]	1,73 [1,45; 2,08]; <0,0001	I^2=11,6%	p=0,3410
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	1,74 [1,45; 2,10]; <0,0001	I^2=12%	p=0,3387

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
[b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin
[c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

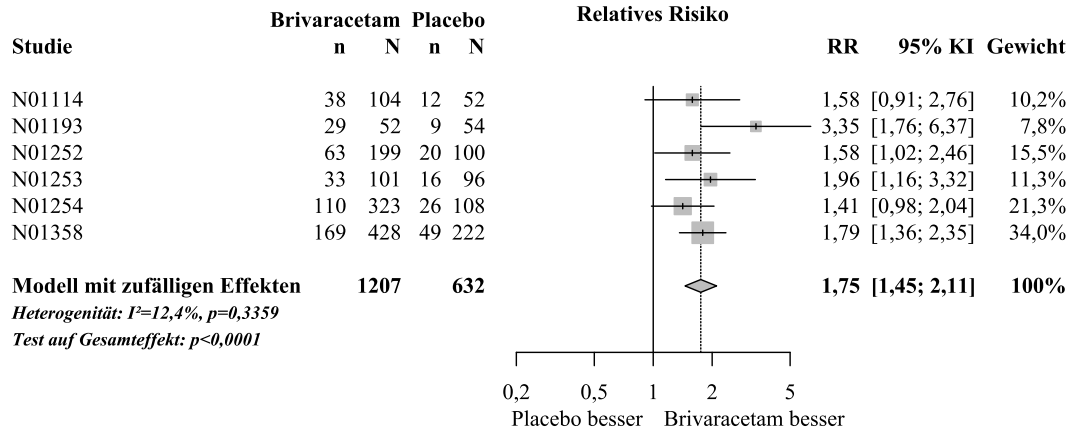


Abbildung 6: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

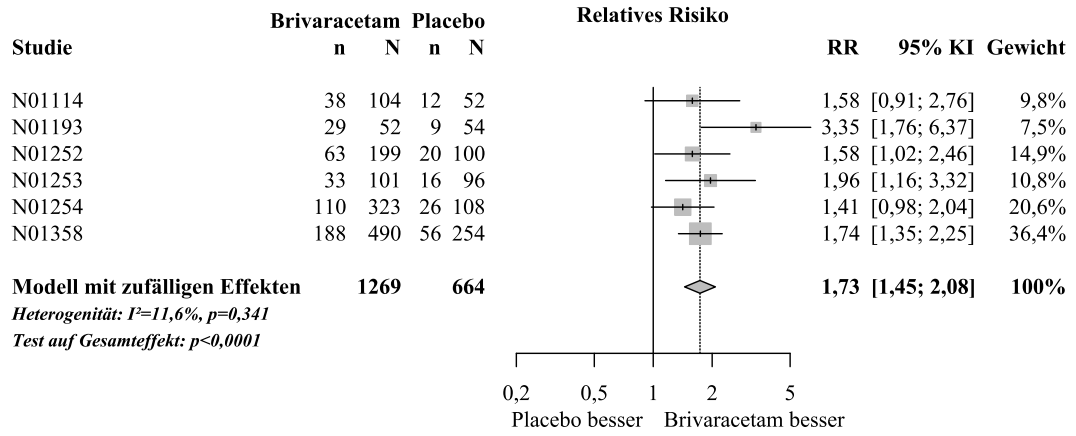


Abbildung 7: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

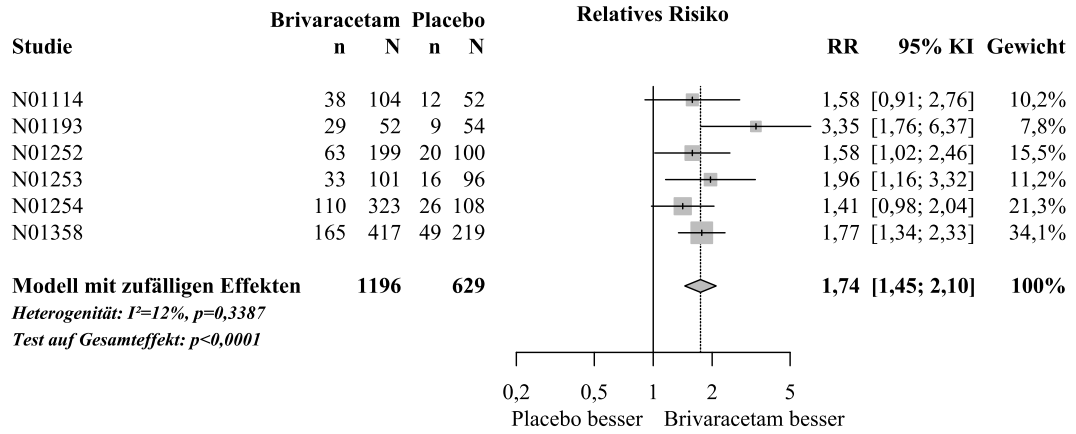


Abbildung 8: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Die Patienten der Brivaracetam-Arme erreichten in allen Studien häufiger eine 50%-Response als Patienten der Placebo-Arme. Für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ wiesen die Studien anhand des RR homogene Effekte auf.

Für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ zeigte sich in den Meta-Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo.

4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
N01114	Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird wie folgt gegliedert: - Schwerwiegende UE (Serious Adverse Events; SAE) - Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE (Discontinuation due to AE) - UE-Rate (Adverse Events; AE) - Einzelne UE: o Ataxie/abnormale Koordination (Ataxia/Coordination Abnormal) o Diplopie (Diplopia) o Erbrechen (Vomiting) o Fatigue (Fatigue) o Kopfschmerzen (Headache) o Schwindel (Dizziness) o Somnolenz (Somnolence) o Übelkeit (Nausea) o Verschwommenes Sehen (Blurred Vision) o Vertigo (Vertigo) Alle Kategorien wurden durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten mit mindestens 1 Ereignis während der Behandlungsphase operationalisiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
N01193	siehe N01114
N01252	siehe N01114
N01253	siehe N01114
N01254	siehe N01114
N01358	siehe N01114
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschte Ereignisse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
N01114	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig
N01193	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01252	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01253	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01254	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01358	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Für Verträglichkeitsauswertungen ist den internationalen Richtlinien entsprechend die Safety-Population heranzuziehen (siehe nachfolgenden Text).

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei UE-Auswertungen besteht, verglichen mit Wirksamkeitsparametern, im Allgemeinen die geringste Verzerrungsgefahr, da die Dokumentation der UE über Studien und Produkte hinweg durch entsprechende internationale Richtlinien hoch standardisiert ist. Die zugrunde liegende Population („Safety Population“) ist durch die mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation eindeutig festgelegt und wird für alle Studien unverändert aus den originalen klinischen Berichten bzw. Publikationen übernommen.

UE umfassen in diesem Dossier als einzelne Parameter die Endpunkte „Schwerwiegende UE“ (SUE), „Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE“, die allgemeine „UE-Rate“ und einzelne UE mit einer Inzidenz von mindestens 5% für die jeweiligen Wirkstoffe, plus diejenigen UE aus Publikationsdaten (relevant für Eslicarbazepin), die mehr als einmal in den Publikationen des Wirkstoffs aufgeführt werden (das IQWiG benötigt mindestens 2 Studien für einen indirekten Vergleich).

Konkret sind durch die Forderung einer Inzidenz von mindestens 5% allein durch die Lacosamid-Behandlungsarme die UE „Schwindel“, „Kopfschmerzen“, „Nasopharyngitis“, „Übelkeit“, „Somnolenz“, „Diplopie“, „Erbrechen“, „Verschwommenes Sehen“ und „Fatigue“ abgedeckt. Für Brivaracetam sind damit automatisch alle 4 UE, die eine Inzidenz von >5% in den Brivaracetam-Behandlungsarmen aufweisen, abgedeckt („Somnolenz“, „Kopfschmerzen“, „Schwindel“ und „Fatigue“).

Aus den Eslicarbazepin-Studien sind noch die UE „Ataxie/Abnormale Koordination“ und „Vertigo“ hinzuzufügen, da diese mehr als einmal in den Eslicarbazepin-Studien genannt werden.

Alle ausgewählten UE weisen zumindest für 1 Antikonvulsivum (Brivaracetam oder Vergleichswirkstoffe) ein gegenüber Placebo signifikant erhöhtes Risiko auf. Allein Nasopharyngitis mit einer Inzidenz >5% wird nicht gesondert betrachtet, da es nicht als ein spezifisches UE von Antikonvulsiva angesehen wird und auch kein signifikant erhöhtes Risiko gegenüber Placebo aufweist.

Die genaue Aufschlüsselung einzelner UE ermöglicht eine sehr detaillierte und gleichzeitig spezifische Aufarbeitung der Sicherheitsprofile der einzelnen Antikonvulsiva. Die vollständige Darstellung der Sicherheitsprofile unter der Rahmenbedingung einer für die statistische Analyse ausreichenden Inzidenz von 5% ist besonders hervorzuheben. Insgesamt können durch diese gründliche Aufarbeitung die Risiken von den häufigsten 10 für Antikonvulsiva relevanten und spezifischen UE genau quantifiziert werden.

UE Kodierungen

Die Brivaracetam-Studien wurden mit den Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Versionen 9.0 (N01114, N01193, N01252, N01253; N01254) und 15.0 (N01358) kodiert.

Die Lacosamid-Studien wurden mit WHO-ART, Version von 1993 (SP667) und den MedDRA-Versionen 9.0 (SP754, SP755) und 16.1 (EP0008) kodiert.

Die Eslicarbazepin-Studien wurden mit den MedDRA-Versionen 8.0 (BIA-2093-301), 9.0 (BIA-2093-302, BIA-2093-303) und 13.1 (BIA-2093-304) kodiert.

Für die Studie BIA-2093-201 ist in der Publikation nicht beschrieben, welches Kodierungsinstrument benutzt wurde. Da allerdings aus dieser Studie keine einzelnen UE für das Dossier ausgewertet werden können (es werden abweichend von allen anderen betrachteten Studien nur die „at least possibly related“ UE reportiert), ist das Fehlen der Information für die Kodierungsmethode der Studie BIA-2093-201 nicht von entscheidender Bedeutung.

Generell gilt für die Kodierung der einzelnen UE über verschiedene MedDRA-Versionen hinweg ein hohes Maß an Konsistenz. Für die UE „Ataxie/Abnormale Koordination“ und „Verschwommenes Sehen“ ergaben sich über die unterschiedlichen in den Studien verwendeten MedDRA-Versionen bzw. Kodierungsinstrumente unterschiedliche Handhabungen, die durch eine Anpassung der Operationalisierung berücksichtigt wird:

Operationalisierungen einzelner UE

UE „Ataxie/Abnormale Koordination“

Für die Eslicarbazepin-Studien wird das UE „Abnormale Koordination“ nur in den Publikationen von Gil-Nagel et al. (2009) und Ben-Menachem et al. (2010) berichtet. Beide Publikationen verwenden die MedDRA Version 9.0.

In der MedDRA-Version 9.0 wird das UE „Ataxie“ unter „Abnormale Koordination“ zusammengefasst, sprich „Ataxie“ stellt für MedDRA 9.0 keinen eigenständigen UE Term dar. Dies ist für MedDRA 15.0 nicht der Fall: das UE „Ataxie“ wird hier als ein eigener Term behandelt. Deshalb muss für Brivaracetam und Lacosamid das zusammenfassende UE „Ataxie/Abnormale Koordination“ zum Vergleich herangezogen werden. Dies wird in der Auswertung dieses Dossiers korrekt berücksichtigt und führt zu keiner Verzerrung der Ergebnisse.

UE „Verschwommenes Sehen“

Ähnlich gilt, dass das UE „Verschwommenes Sehen“ in MedDRA separat dargestellt wird, während dies in der Kodierung von SP667 unter „Abnormales Sehen“ zusammengefasst wird. Für die Lacosamid-Studie SP667 wurde das UE „Abnormales Sehen“ in der Placebo- bzw. 200 mg/Tag- und 400 mg/Tag-Behandlungsgruppe 5-, 4- und 12-mal genannt, dabei waren 2, 1 und 1 Fälle, die nicht direkt als „Verschwommenes Sehen“ im Verbatim Term beschrieben wurden (Placebo: „Visual floaters“, „Black dot in right eye“, 200 mg/Tag: „oscillopsia“, 400 mg: „triple vision“). Damit keine neue, post-hoc Operationalisierung vorgenommen werden muss, wird der Term „Verschwommenes Sehen“ gemäß der originalen Zahlen der klinischen Berichte benutzt, wobei für SP667 die leicht allgemeinere Definition gilt. Falls erwünscht, kann jedoch durch die hier genannte exakte Anzahl von „Verschwommenes Sehen“ im Verbatim Term die Analyse auch mit einem post-hoc neu-operationalisierten UE gerechnet werden.

Andere UE

Für die anderen UE („Diplopie“, „Erbrechen“, „Fatigue“, „Kopfschmerzen“, „Schwindel“, „Somnolenz“, „Übelkeit“ und „Vertigo“) konnten keine Unterschiede in den einzelnen Kodierungen der eingeschlossenen Studien festgestellt werden. Diese UE erscheinen in den einzelnen Brivaracetam- und Lacosamid-Berichten als eigenständige UE, so dass ausgeschlossen werden kann, dass sie abweichende Bezeichnungen für einzelne Studien aufweisen. Auch für Eslicarbazepin, wo nur Publikationsdaten vorliegen, gibt es keine Hinweise darauf, dass Unerwünschte Ereignisse durch die MedDRA-Version unterschiedlich dokumentiert wurden.

Operationalisierung übergeordneter Verträglichkeitsendpunkte

Schwerwiegende UE

Als Schwerwiegende UE wurden alle Ereignisse klassifiziert, die

- zum Tod des Patienten führten,
- unmittelbar lebensbedrohlich waren,
- einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machten,
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen oder
- eine bleibende schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge hatten.

Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE

Als UE, die zum Studien-/Therapieabbruch führten, wurden alle UE klassifiziert, die zum dauerhaften Abbruch der Einnahme der Studienmedikation (Verum oder Placebo) führten. Der Abbruch der Einnahme konnte entweder auf Wunsch des Studienteilnehmers oder des behandelnden Arztes erfolgen.

UE-Rate

Die UE-Rate ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, bei denen mindestens ein UE auftrat.

Zeitraum der UE-Auswertungen

Alle Sicherheitsauswertungen in diesem Dossier beziehen sich auf die doppelblinde Phase der Studien. Da die in diesem Dossier betrachteten klinischen Studien aus mehreren einzelnen Phasen bestehen, soll hierauf genauer eingegangen werden. Üblicherweise bestehen Studien mit Antikonvulsiva aus einer Auftitrationsphase (wenn nötig), einer Erhaltungsphase und danach eventuell einer Abtitrationsphase und einer Konversionsphase für Patienten, die das Medikament als Dauerbehandlung beibehalten möchten.

Für eine korrekte Auswertung der UE muss jeweils beachtet werden, welche Studienphase keine kontrollierte klinische Studie mehr darstellt, da die Randomisierung im Verlauf der hier betrachteten Antikonvulsiva-Studien bewusst aufgebrochen wird, um den Patienten die Möglichkeit zu geben, den Fortlauf ihrer Behandlung selber bestimmen zu können.

Zur Veranschaulichung der Konvertierungsphase sei auf die Tabelle 14.3.1:3 der Studie N01114 verwiesen (S. 5 von 7 der Tabelle und S. 708 des gesamten Tabellenwerkes) (UCB Pharma SA, 2007). Es ist zu sehen, dass Placebo-Patienten mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit das Angebot annahmen, auf 100 mg/Tag Brivaracetam zu wechseln. Die genannte Tabelle hat keinen reinen Placebo-Vergleichsarm mehr, lediglich die originale Gruppenzugehörigkeit wird in den Spaltennamen berücksichtigt. Da keine zeitgleiche und randomisierte Placebo-Gruppe existiert, können diese AE-Raten natürlich nicht sinnvoll in das Dossier miteinbezogen werden.

Eine ähnliche Situation stellt sich für die Abtitration dar. Hier nahmen 19 von 157 Patienten diese Option wahr. Es gibt zwar eine Placebo-Gruppe (n=9), jedoch ist wegen der alternativen Option zur Behandlungsverlängerung (durch die einwöchige Konvertierungsphase) die Patientenauswahl durch diejenigen Patienten überrepräsentiert, die nicht mit der Behandlung zufrieden sind. Da Brivaracetam bei mehr Patienten wirksam ist als Placebo, werden in der Placebo-Gruppe diejenigen Patienten überrepräsentiert, die allein wegen mangelnder Wirksamkeit heruntertitrieren, nicht aber wegen UE. Umgekehrt werden unter Brivaracetam etwas mehr UE beschrieben als unter Placebo, so dass in der Brivaracetam-Gruppe die Patienten überrepräsentiert sind, die wegen Nebenwirkungen heruntertitrieren. Letztendlich wird ein Placebo-Vergleich einer Beobachtungsstudie durchgeführt. Es liegt für diese Studienphase keine kontrollierte klinische Studie mehr vor. Die Randomisierung wurde nach der Erhaltungsphase beendet, um Patienten den nötigen Freiraum in der Wahl der Anschlusstherapie zu gewähren.

Analog gilt auch für die anderen Brivaracetam-Studien, dass die UE bis zum Ende der Erhaltungsphase ausgewertet werden. Die entsprechenden Daten sind innerhalb derselben UE-Tabellennummer der klinischen Berichte nach Behandlungsphase getrennt dargestellt (z. B. „Overall“, „Titration“, „Maintenance“, „Treatment“, „Conversion“, „Down-titration“). Tabellenüberschriften wie „Analysis Period: (During) Treatment“ oder „During Treatment Phase“ stellen dabei die für das Dossier relevante Auswertung dar.

Allein bei der Studie N01193 ist diese Auswertung nicht in dem originalen Studienbericht enthalten. Es ist lediglich die „Overall“-Auswertung dargestellt, die über die Erhaltungsphase hinausgeht. Bei dieser Studie ist nach dem Ende der doppelblinden Erhaltungsphase keine Abtitration vorgesehen. Der Patient ist danach entweder 2 Wochen Dosis-freien oder nimmt nach eigenem Wunsch an der nachfolgenden Langzeitstudie N01199 teil. Wenn hier nun analog zu den anderen Studien eine UE-Auswertung bis zum Ende der Erhaltungsphase erfolgt, verändern sich von allen in diesem Dossier ausgewerteten Endpunkten lediglich die Anzahl der Patienten mit UE, die nun in der Placebo-Gruppe 2 Patienten weniger aufweist. Alle anderen im Dossier dargestellten Sicherheitsendpunkte bleiben identisch zur Original-Auswertung des klinischen Berichts. Somit ist die neu berechnete UE-Auswertung zuungunsten von Brivaracetam (im Vergleich zur Originalauswertung), was zu einer konservativeren Schätzung des Relativen Risikos für die UE-Rate führt.

Alle anderen Brivaracetam-Studien weisen auch schon im klinischen Bericht unverzerrte UE-Auswertungen bis zum Ende der Erhaltungsphase auf, so dass diese Analysen nicht gesondert hergeleitet werden müssen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Wie in 4.3.1.2.2 beschrieben, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle eingeschlossenen Brivaracetam-Studien als niedrig angesehen. Da studienübergreifend ein doppelblindes Design gewählt wurde, war die Verblindung der Endpunkterheber jeweils gewährleistet. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist bei der Analyse unerwünschter Ereignisse standesgemäß auf die adäquate Umsetzung der Safety Population zu übertragen. Diese ist mit der umgesetzten Definition, dass mindestens eine Dosis Studienmedikation für die Aufnahme in die Safety-Population gegeben sein muss, adäquat umgesetzt. Durch die Verwendung von unterschiedlichen MedDRA-Versionen bzw. WHO-ART war die Konsistenz der Operationalisierungen der einzelnen UE zu überprüfen. Nach Bildung des UE „Ataxie/abnormale Koordination“ und nach Überprüfen der Verbatim Terme nach WHO-ART Kodierung für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ wurde sichergestellt, dass diese UE auch über die einzelnen Studien hinweg vergleichbar sind. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, zudem liegen auch alle Originalresultate aus den klinischen Studienberichten vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial der Verträglichkeitsendpunkte als niedrig eingestuft.

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

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse der einzelnen Studien für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nachfolgend zusammen mit den jeweiligen Meta-Analysen dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 schließen äquivalente Patientenpopulationen ein und erheben die Parameter des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ anhand vergleichbarer Operationalisierungen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-26. Die Ergebnisse lassen sich daher nach medizinischen und methodischen Gesichtspunkten durch Meta-Analysen zusammenfassend beschreiben. Unter Berücksichtigung der Studienpopulationen und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gegeben, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

Schwerwiegende UE (Serious Adverse Events; SAE)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
N01114	3/105 (2,9)	4/52 (7,7)	0,37 [0,09; 1,60]; 0,1835 0,35 [0,08; 1,64]; 0,1838 -0,05 [-0,13; 0,03]; 0,2310
N01193	0/52 (0,0)	0/54 (0,0)	nicht berechenbar nicht berechenbar 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
N01252	6/199 (3,0)	6/100 (6,0)	0,50 [0,17; 1,52]; 0,2226 0,49 [0,15; 1,55]; 0,2234 -0,03 [-0,08; 0,02]; 0,2629
N01253	4/101 (4,0)	0/98 (0,0)	8,74 [0,48; 160,13]; 0,1442 9,09 [0,48; 171,15]; 0,1405 0,04 [0,00; 0,08]; 0,0660
N01254	15/323 (4,6)	9/108 (8,3)	0,56 [0,25; 1,24]; 0,1506 0,54 [0,23; 1,26]; 0,1534 -0,04 [-0,09; 0,02]; 0,2042
N01358-LCM[a]	12/430 (2,8)	8/224 (3,6)	0,78 [0,32; 1,88]; 0,5827 0,78 [0,31; 1,92]; 0,5831 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,5960
N01358-ESL[b]	14/492 (2,8)	8/256 (3,1)	0,91 [0,39; 2,14]; 0,8300 0,91 [0,38; 2,19]; 0,8301 0,00 [-0,03; 0,02]; 0,8324
N01358-LCM/ESL[c]	12/419 (2,9)	8/221 (3,6)	0,79 [0,33; 1,91]; 0,6017 0,79 [0,32; 1,95]; 0,6021 -0,01 [-0,04; 0,02]; 0,6137
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	0,63 [0,38; 1,04]; 0,0722	I^2=6,8%	p=0,3679
Brivaracetam-ESL[b]	0,66 [0,38; 1,14]; 0,1347	I^2=15,7%	p=0,3147
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	0,63 [0,38; 1,05]; 0,0761	I^2=7,4%	p=0,3643

Studie	Brivaracetam n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid [b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin [c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

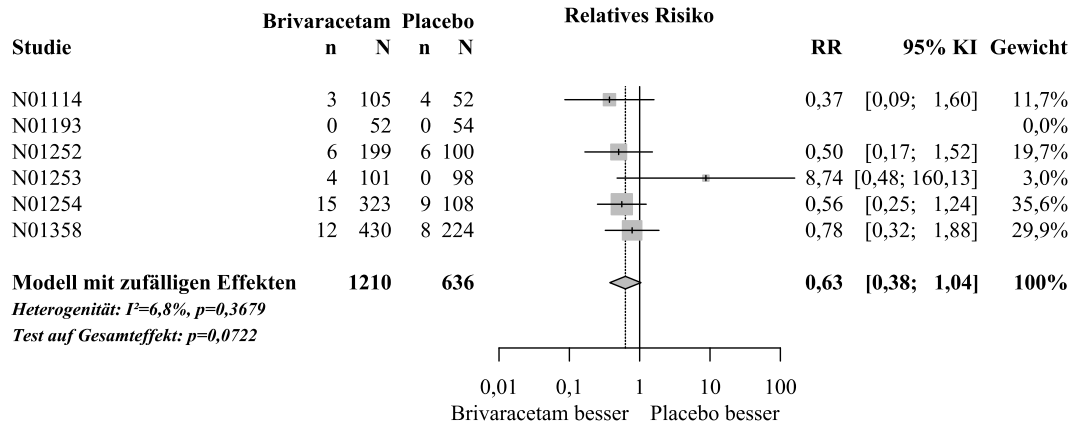


Abbildung 9: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

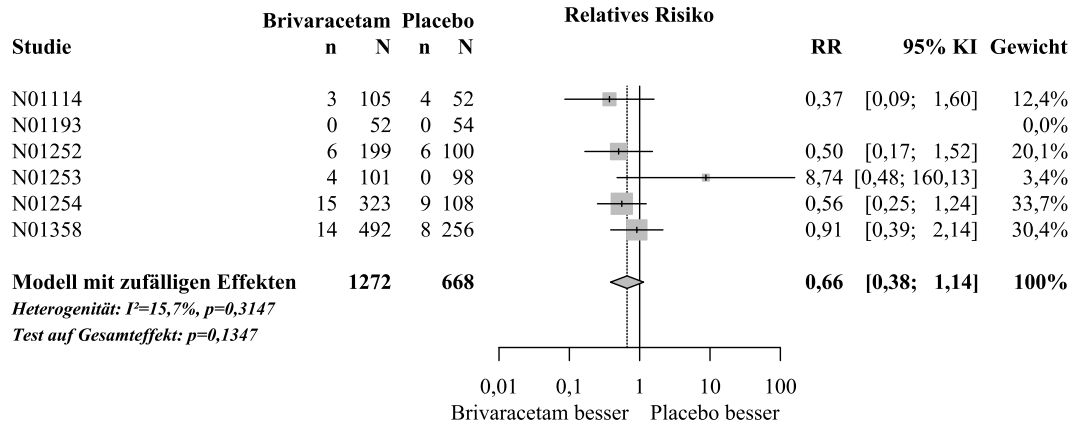


Abbildung 10: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

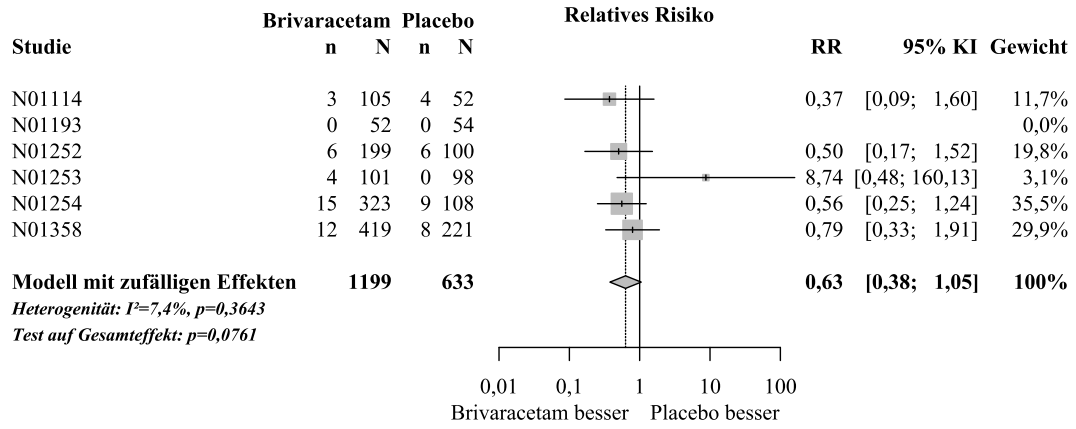


Abbildung 11: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Patienten der Brivaracetam-Arme wiesen bis auf Studie N01253 ein numerisch geringeres Risiko auf, ein Schwerwiegendes UE zu erleiden, als Patienten der Placebo-Arme. Auf Basis der Einzelstudien erwiesen sich die Unterschiede als nicht statistisch signifikant. In der Studie N01193 traten keine Schwerwiegenden UE auf.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der hinsichtlich des RR keine statistische Signifikanz erreichte.

Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE (Discontinuation due to AE)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brivaracetam n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
N01114	4/105 (3,8)	1/52 (1,9)	1,98 [0,23; 17,28]; 0,5362 2,02 [0,22; 18,54]; 0,5343 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,4795
N01193	0/52 (0,0)	2/54 (3,7)	0,21 [0,01; 4,22]; 0,3064 0,20 [0,01; 4,27]; 0,3027 -0,04 [-0,10; 0,02]; 0,2332
N01252	10/199 (5,0)	4/100 (4,0)	1,26 [0,40; 3,91]; 0,6934 1,27 [0,39; 4,15]; 0,6928 0,01 [-0,04; 0,06]; 0,6815
N01253	6/101 (5,9)	2/98 (2,0)	2,91 [0,60; 14,08]; 0,1839 3,03 [0,60; 15,40]; 0,1811 0,04 [-0,01; 0,09]; 0,1564

Studie	Brivaracetam n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
N01254	21/323 (6,5)	6/108 (5,6)	1,17 [0,49; 2,82]; 0,7264 1,18 [0,46; 3,01]; 0,7257 0,01 [-0,04; 0,06]; 0,7156
N01358-LCM[a]	31/430 (7,2)	8/224 (3,6)	2,02 [0,94; 4,32]; 0,0702 2,10 [0,95; 4,64]; 0,0677 0,04 [0,00; 0,07]; 0,0386
N01358-ESL[b]	33/492 (6,7)	9/256 (3,5)	1,91 [0,93; 3,93]; 0,0793 1,97 [0,93; 4,19]; 0,0769 0,03 [0,00; 0,06]; 0,0476
N01358-LCM/ESL[c]	28/419 (6,7)	8/221 (3,6)	1,85 [0,86; 3,98]; 0,1180 1,91 [0,85; 4,26]; 0,1153 0,03 [0,00; 0,06]; 0,0803
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	1,56 [0,97; 2,49]; 0,0656	I^2=0%	p=0,6445
Brivaracetam-ESL[b]	1,54 [0,97; 2,44]; 0,0677	I^2=0%	p=0,6669
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	1,50 [0,94; 2,41]; 0,0920	I^2=0%	p=0,6879

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
[b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin
[c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

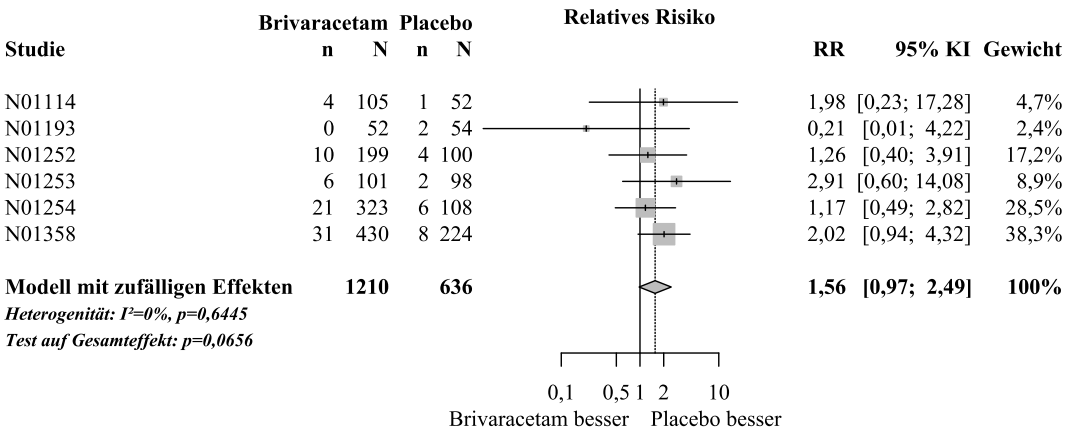


Abbildung 12: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

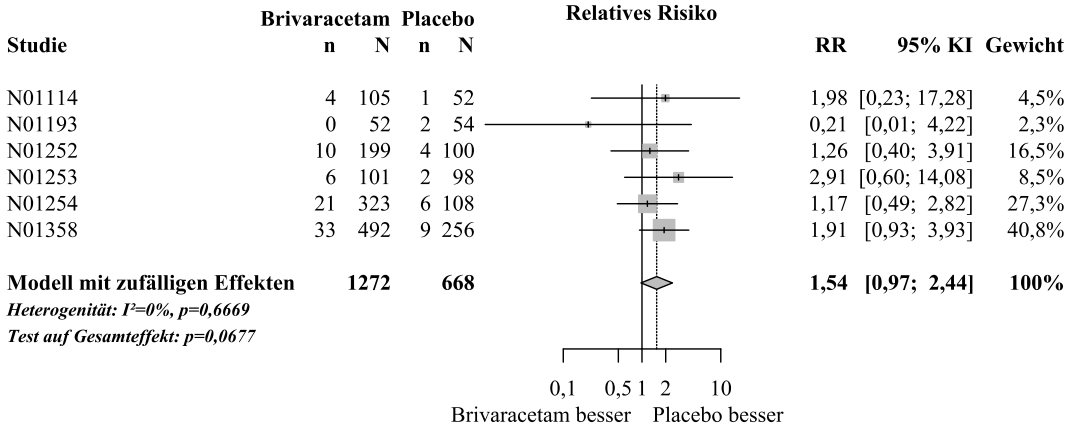


Abbildung 13: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

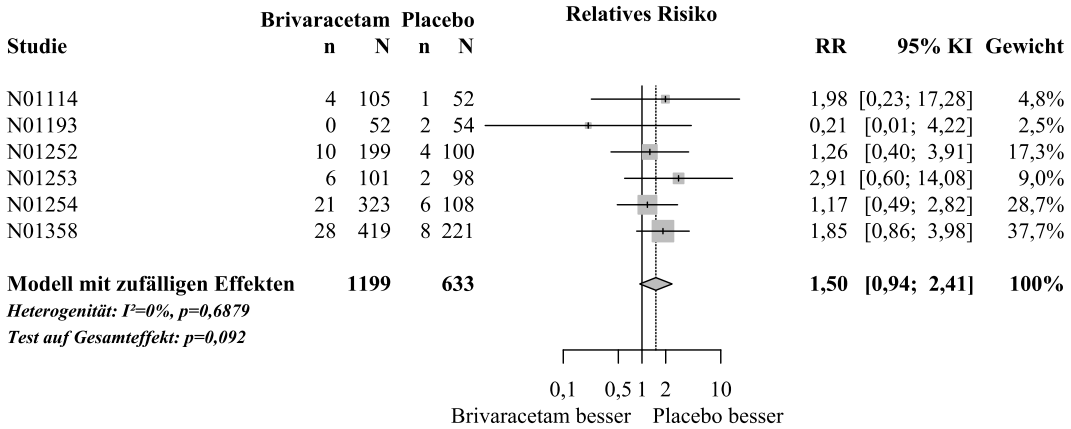


Abbildung 14: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Patienten der Brivaracetam-Arme wiesen bis auf Studie N01193 ein numerisch höheres Risiko auf, die Studie bzw. die Therapie aufgrund eines UE abzubrechen, als Patienten der Placebo-Arme. Auf Basis der Einzelstudien erwiesen sich die Unterschiede hinsichtlich des RR als nicht statistisch signifikant. Analysen des OR und RD zeigten mit dem RR ähnliche Ergebnisse.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ zeigte sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Placebo, der hinsichtlich des RR keine statistische Signifikanz erreichte.

UE-Rate (Adverse Events; AE)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
N01114	71/105 (67,6)	37/52 (71,2)	0,95 [0,76; 1,18]; 0,6467 0,85 [0,41; 1,75]; 0,6530 -0,04 [-0,19; 0,12]; 0,6490
N01193	28/52 (53,8)	27/54 (50,0)	1,08 [0,75; 1,55]; 0,6920 1,17 [0,54; 2,50]; 0,6920 0,04 [-0,15; 0,23]; 0,6917
N01252	125/199 (62,8)	53/100 (53,0)	1,19 [0,96; 1,47]; 0,1185 1,50 [0,92; 2,44]; 0,1036 0,10 [-0,02; 0,22]; 0,1050
N01253	76/101 (75,2)	69/98 (70,4)	1,07 [0,90; 1,27]; 0,4441 1,28 [0,68; 2,39]; 0,4432 0,05 [-0,08; 0,17]; 0,4425
N01254	211/323 (65,3)	69/108 (63,9)	1,02 [0,87; 1,20]; 0,7886 1,06 [0,68; 1,68]; 0,7865 0,01 [-0,09; 0,12]; 0,7875
N01358-LCM[a]	284/430 (66,0)	131/224 (58,5)	1,13 [0,99; 1,29]; 0,0656 1,38 [0,99; 1,93]; 0,0570 0,08 [0,00; 0,15]; 0,0590
N01358-ESL[b]	329/492 (66,9)	151/256 (59,0)	1,13 [1,01; 1,28]; 0,0397 1,40 [1,03; 1,92]; 0,0331 0,08 [0,01; 0,15]; 0,0348
N01358-LCM/ESL[c]	275/419 (65,6)	129/221 (58,4)	1,12 [0,99; 1,28]; 0,0797 1,36 [0,97; 1,90]; 0,0706 0,07 [-0,01; 0,15]; 0,0728
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	1,08 [1,00; 1,16]; 0,0484	I^2=0%	p=0,7006
Brivaracetam-ESL[b]	1,08 [1,01; 1,16]; 0,0328	I^2=0%	p=0,6735
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	1,08 [1,00; 1,16]; 0,0551	I^2=0%	p=0,7166

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
[b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin
[c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

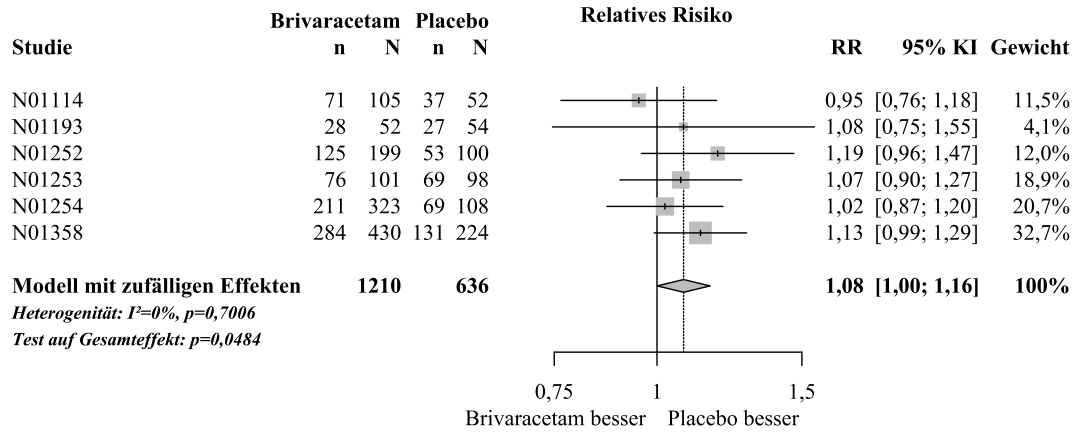


Abbildung 15: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

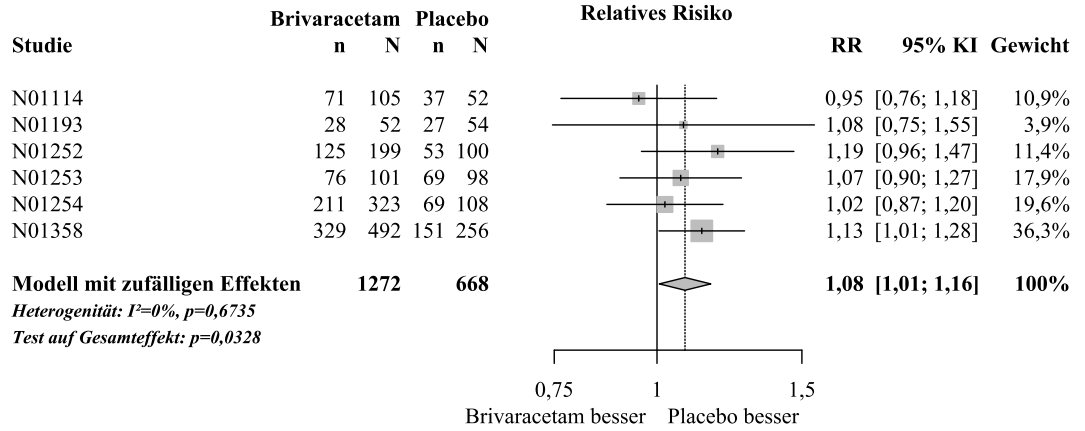


Abbildung 16: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

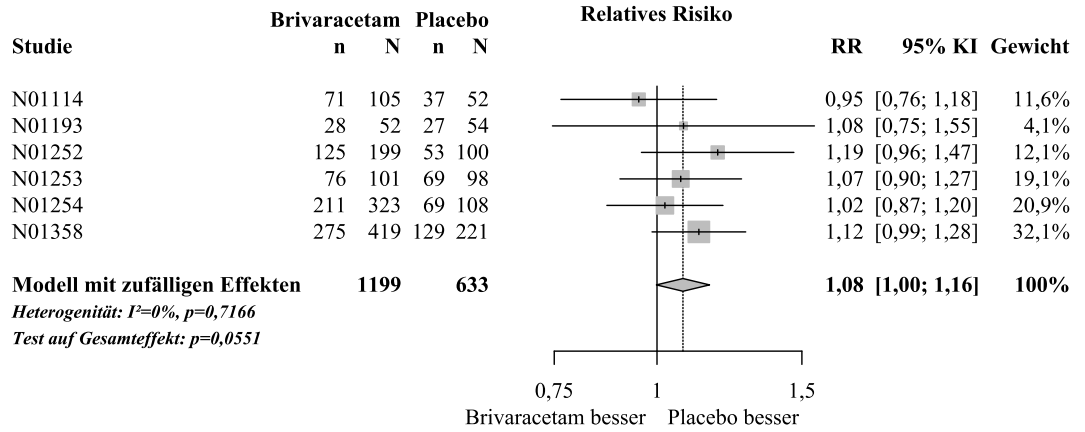


Abbildung 17: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Patienten der Brivaracetam-Arme wiesen bis auf Studie N01114 ein numerisch höheres Risiko auf, ein UE zu erleiden als Patienten der Placebo-Arme. Auf Basis der Einzelstudien erwiesen sich die Unterschiede nur für die Studie N01358 bei Betrachtung der Patientenpopulation ohne begleitende Eslicarbazepin-Behandlung als statistisch signifikant.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Placebo, der hinsichtlich des RR für die Population ohne begleitende Eslicarbazepin-Behandlung, sowie in der Population ohne begleitende Lacosamid-Behandlung statistische Signifikanz erreichte.

Die Meta-Analysen für den Endpunkt „UE-Rate“ ergaben Hinweise auf eine inhomogene Datenlage für das Effektmaß RR hinsichtlich der Vergleichswirkstoffe, siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.3. Aus diesem Grund sind an dieser Stelle zusätzlich zu den Meta-Analysen anhand des RR auch die Meta-Analysen anhand des OR dargestellt, siehe Abbildung 18, Abbildung 19 und Abbildung 20. Für die Gegenüberstellung von Brivaracetam und Placebo ergaben die Analysen des OR mit dem RR konsistente Ergebnisse.

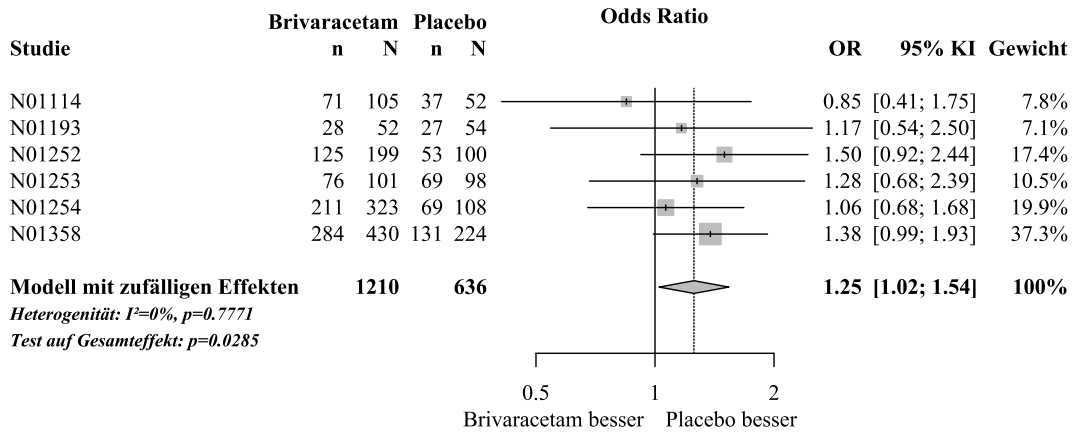


Abbildung 18: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Brivaracetam (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid) vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio

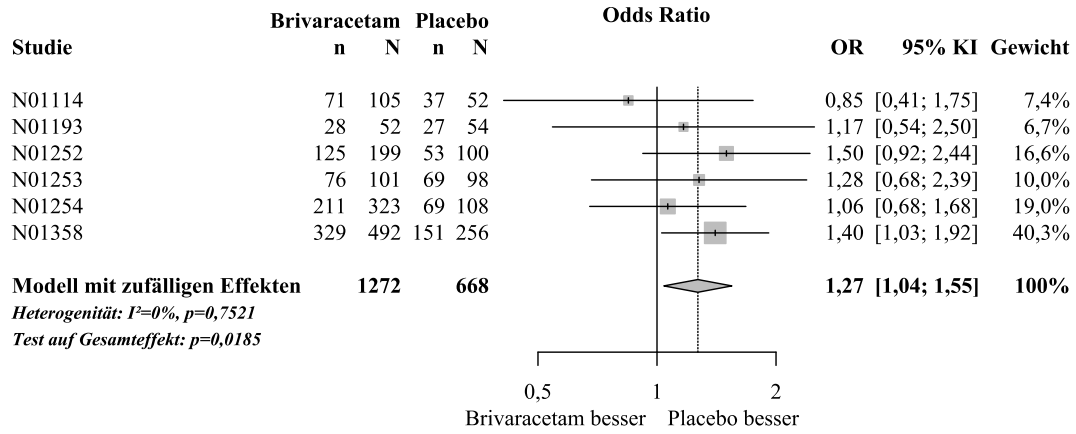


Abbildung 19: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Brivaracetam (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin) vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio

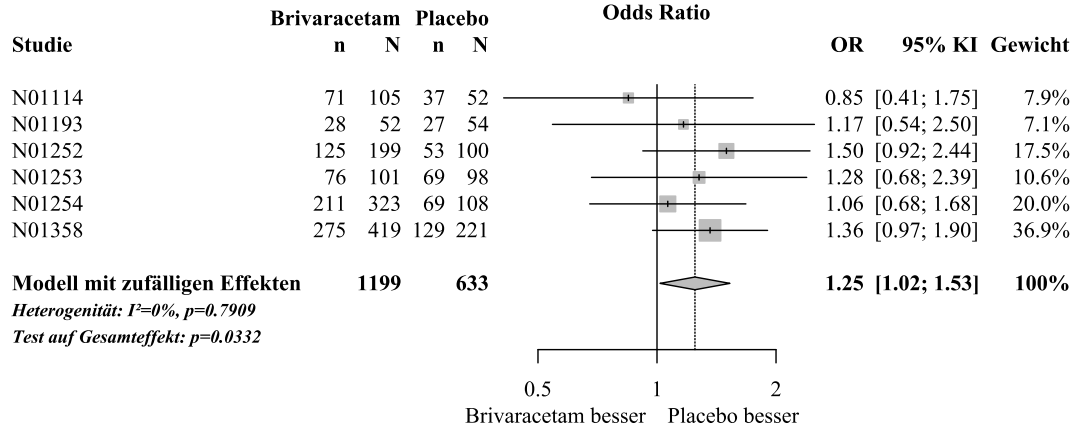


Abbildung 20: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Brivaracetam (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin oder Lacosamid) vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio

Ataxie/abnormale Koordination (Ataxia/Coordination Abnormal)

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brivaracetam n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
N01114	0/105 (0,0)	0/52 (0,0)	nicht berechenbar nicht berechenbar 0,00 [-0,03; 0,03]; 1,0000
N01193	0/52 (0,0)	0/54 (0,0)	nicht berechenbar nicht berechenbar 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000

Studie	**Brivaracetam n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
N01252	1/199 (0,5)	0/100 (0,0)	1,51 [0,06; 36,86]; 0,7986 1,52 [0,06; 37,62]; 0,7985 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,5879
N01253	2/101 (2,0)	2/98 (2,0)	0,97 [0,14; 6,75]; 0,9757 0,97 [0,13; 7,02]; 0,9757 0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9757
N01254	3/323 (0,9)	0/108 (0,0)	2,35 [0,12; 45,23]; 0,5700 2,37 [0,12; 46,24]; 0,5693 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,2831
N01358-LCM[a]	5/430 (1,2)	1/224 (0,4)	2,60 [0,31; 22,16]; 0,3808 2,62 [0,30; 22,59]; 0,3800 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,2938
N01358-ESL[b]	5/492 (1,0)	1/256 (0,4)	2,60 [0,31; 22,15]; 0,3816 2,62 [0,30; 22,53]; 0,3808 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,2947
N01358-LCM/ESL[c]	5/419 (1,2)	1/221 (0,5)	2,64 [0,31; 22,43]; 0,3746 2,66 [0,31; 22,88]; 0,3737 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,2875
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	1,63 [0,49; 5,40]; 0,4250	I^2=0%	p=0,9128
Brivaracetam-ESL[b]	1,63 [0,49; 5,40]; 0,4255	I^2=0%	p=0,9130
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	1,63 [0,49; 5,42]; 0,4213	I^2=0%	p=0,9105

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
[b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin
[c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

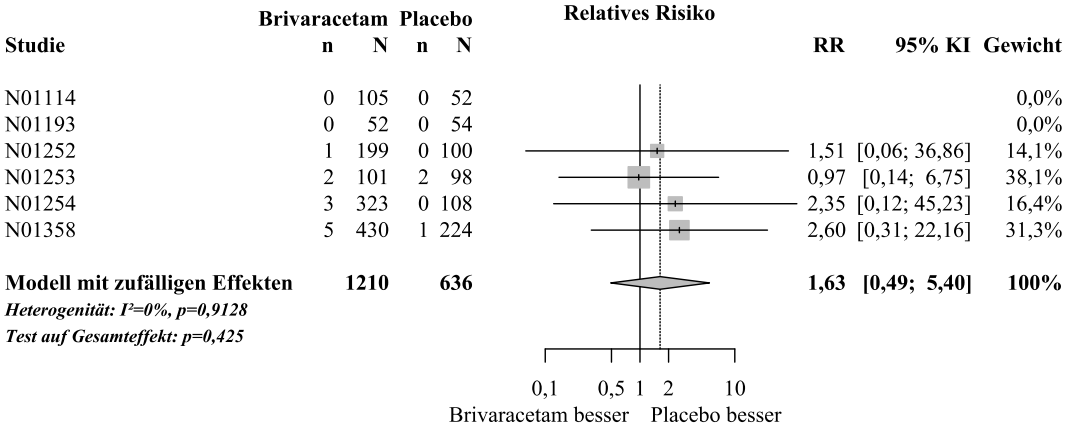


Abbildung 21: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

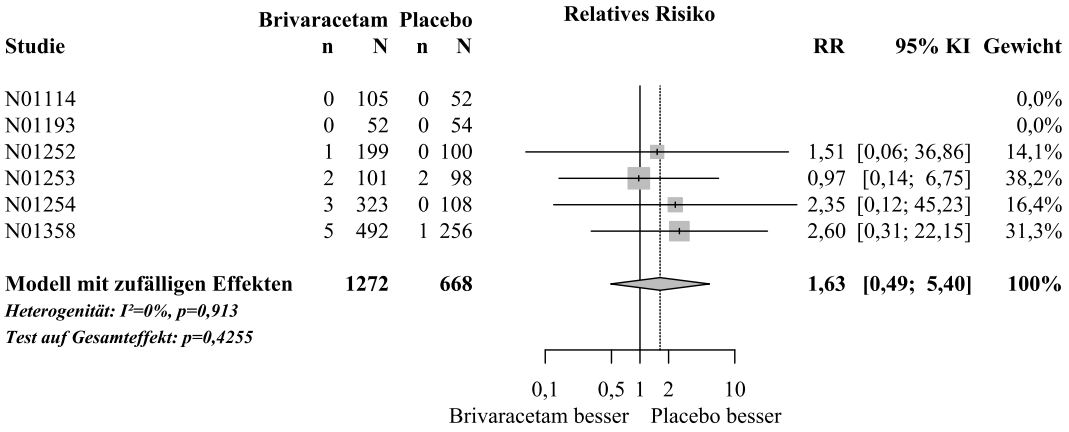


Abbildung 22: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

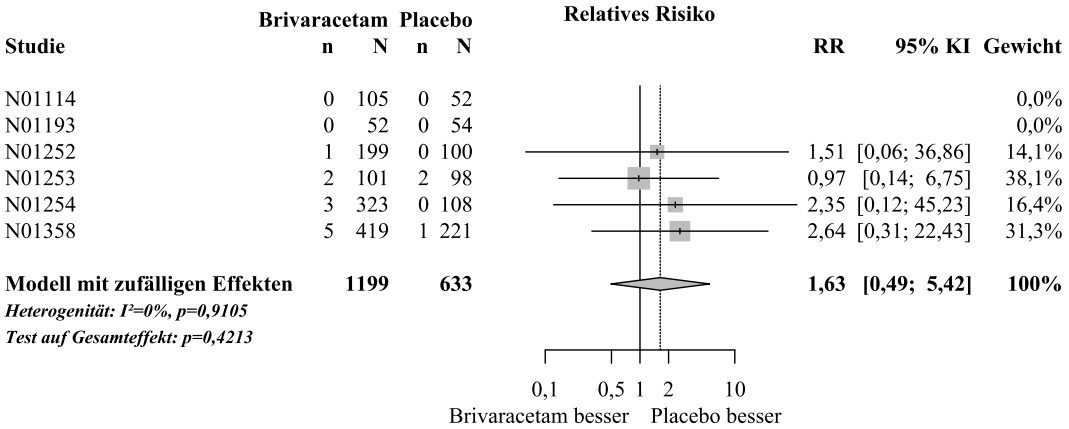


Abbildung 23: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Patienten der Brivaracetam-Arme wiesen für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ gegenüber Placebo numerisch ein mindestens genauso hohes Risiko auf. Diese Unterschiede erwiesen sich als nicht statistisch signifikant. In den Studien N01114 und N01193 traten keine Fälle von Ataxie/abnormaler Koordination auf.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ zeigte sich hinsichtlich des RR ein numerischer Unterschied zugunsten von Placebo, der keine statistische Signifikanz erreichte.

Diplopie (Diplopia)

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
N01114	2/105 (1,9)	0/52 (0,0)	2,50 [0,12; 51,15]; 0,5519 2,54 [0,12; 53,79]; 0,5504 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,3370
N01193	0/52 (0,0)	0/54 (0,0)	nicht berechenbar nicht berechenbar 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
N01252	3/199 (1,5)	1/100 (1,0)	1,51 [0,16; 14,31]; 0,7207 1,52 [0,16; 14,76]; 0,7204 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,7001
N01253	3/101 (3,0)	0/98 (0,0)	6,79 [0,36; 129,84]; 0,2031 7,00 [0,36; 137,31]; 0,2000 0,03 [-0,01; 0,07]; 0,1254
N01254	5/323 (1,5)	2/108 (1,9)	0,84 [0,16; 4,25]; 0,8289 0,83 [0,16; 4,36]; 0,8290 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,8360
N01358-LCM[a]	1/430 (0,2)	3/224 (1,3)	0,17 [0,02; 1,66]; 0,1285 0,17 [0,02; 1,66]; 0,1280 -0,01 [-0,03; 0,00]; 0,1678
N01358-ESL[b]	1/492 (0,2)	3/256 (1,2)	0,17 [0,02; 1,66]; 0,1284 0,17 [0,02; 1,66]; 0,1280 -0,01 [-0,02; 0,00]; 0,1680
N01358-LCM/ESL[c]	1/419 (0,2)	3/221 (1,4)	0,18 [0,02; 1,68]; 0,1312 0,17 [0,02; 1,68]; 0,1307 -0,01 [-0,03; 0,00]; 0,1693
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	1,01 [0,34; 2,98]; 0,9803	I^2=11%	p=0,3431
Brivaracetam-ESL[b]	1,01 [0,34; 2,98]; 0,9803	I^2=11%	p=0,3429
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	1,01 [0,35; 2,97]; 0,9787	I^2=10,4%	p=0,3470

Studie	Brivaracetam n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid [b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin [c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

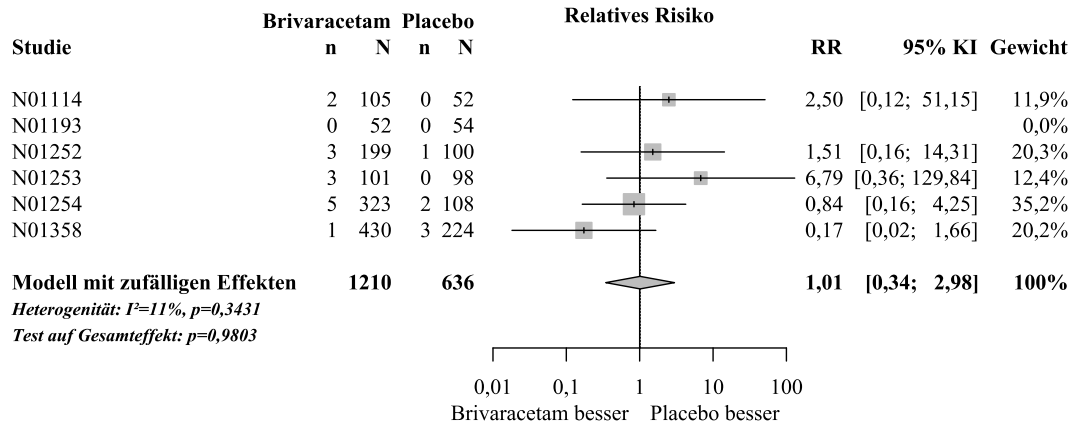


Abbildung 24: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

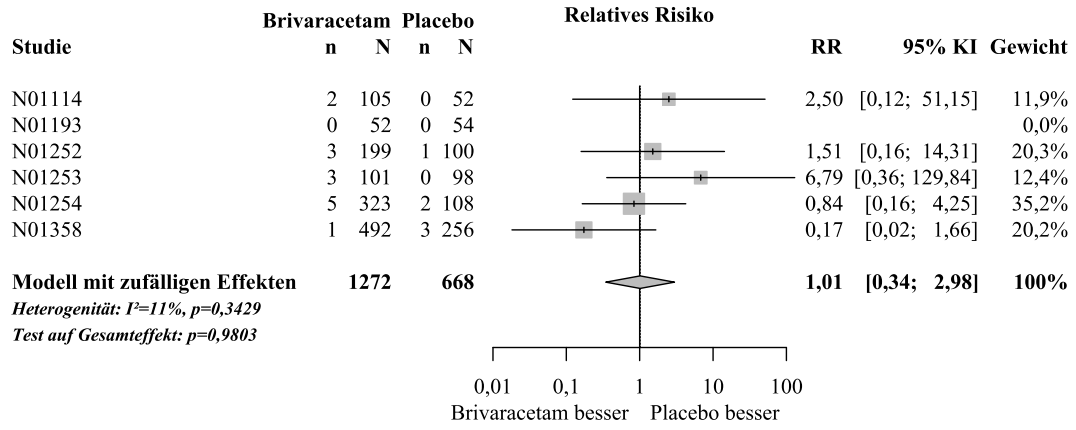


Abbildung 25: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

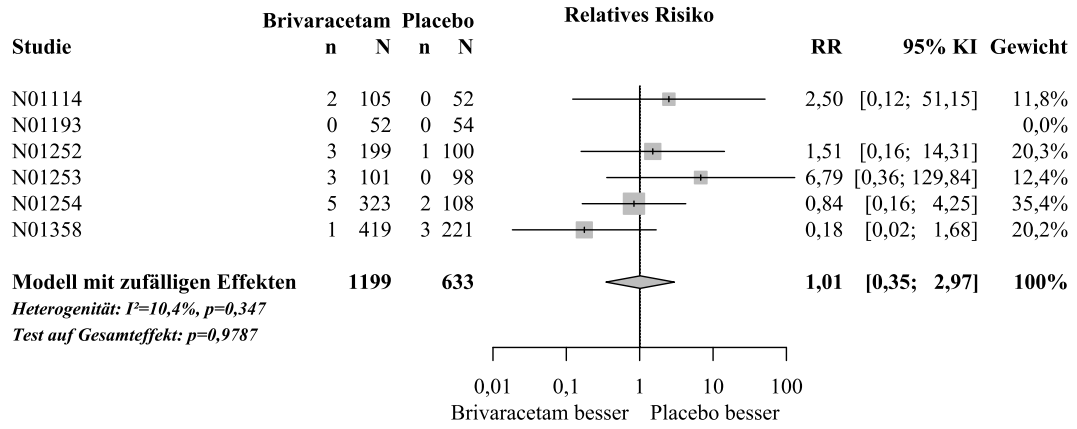


Abbildung 26: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Für den Endpunkt „Diplopie“ wurde in den Studien N01114, N01252 und N01253 ein höheres numerisches Risiko für Patienten der Brivaracetam-Arme als für Patienten der Placebo-Arme beobachtet. In der Studie N01193 trat kein Fall von Diplopie auf. In den Studien N01254 und N01358 wiesen die Patienten der Placebo-Arme ein höheres numerisches Risiko auf, eine Diplopie zu entwickeln als Patienten der Brivaracetam-Arme. Die Unterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Endpunkt „Diplopie“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Erbrechen (Vomiting)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brivaracetam n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
N01114	3/105 (2,9)	1/52 (1,9)	1,49 [0,16; 13,94]; 0,7289 1,50 [0,15; 14,78]; 0,7283 0,01 [-0,04; 0,06]; 0,7091
N01193	1/52 (1,9)	1/54 (1,9)	1,04 [0,07; 16,17]; 0,9785 1,04 [0,06; 17,06]; 0,9785 0,00 [-0,05; 0,05]; 0,9785
N01252	6/199 (3,0)	2/100 (2,0)	1,51 [0,31; 7,33]; 0,6111 1,52 [0,30; 7,69]; 0,6103 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,5836
N01253	5/101 (5,0)	1/98 (1,0)	4,85 [0,58; 40,78]; 0,1460 5,05 [0,58; 44,05]; 0,1426 0,04 [-0,01; 0,09]; 0,0994

Studie	Brivaracetam n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
N01254	9/323 (2,8)	4/108 (3,7)	0,75 [0,24; 2,39]; 0,6299 0,75 [0,22; 2,47]; 0,6306 -0,01 [-0,05; 0,03]; 0,6521
N01358-LCM[a]	4/430 (0,9)	1/224 (0,4)	2,08 [0,23; 18,53]; 0,5103 2,09 [0,23; 18,85]; 0,5098 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,4514
N01358-ESL[b]	6/492 (1,2)	1/256 (0,4)	3,12 [0,38; 25,79]; 0,2906 3,15 [0,38; 26,29]; 0,2896 0,01 [0,00; 0,02]; 0,1882
N01358-LCM/ESL[c]	4/419 (1,0)	1/221 (0,5)	2,11 [0,24; 18,76]; 0,5031 2,12 [0,24; 19,09]; 0,5026 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,4435
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	1,33 [0,64; 2,73]; 0,4455	I^2=0%	p=0,7569
Brivaracetam-ESL[b]	1,39 [0,68; 2,87]; 0,3662	I^2=0%	p=0,6840
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	1,33 [0,64; 2,74]; 0,4433	I^2=0%	p=0,7555

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
[b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin
[c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

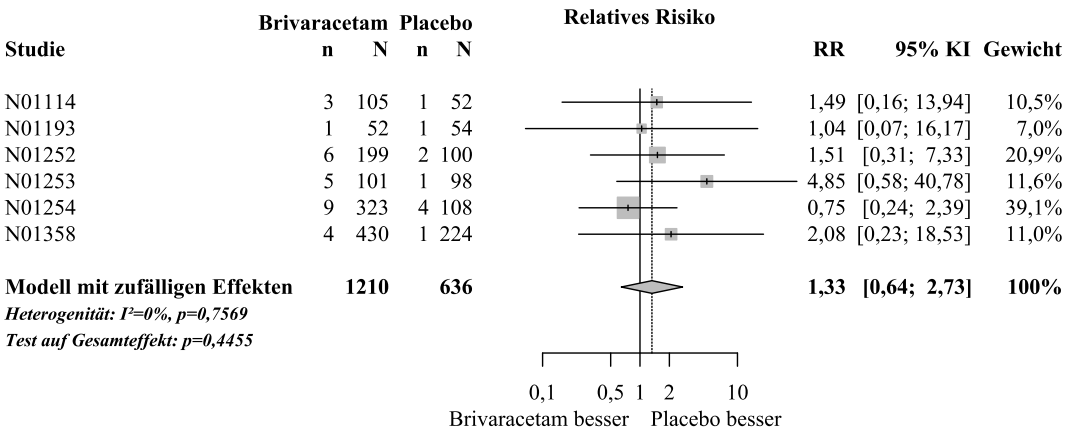


Abbildung 27: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

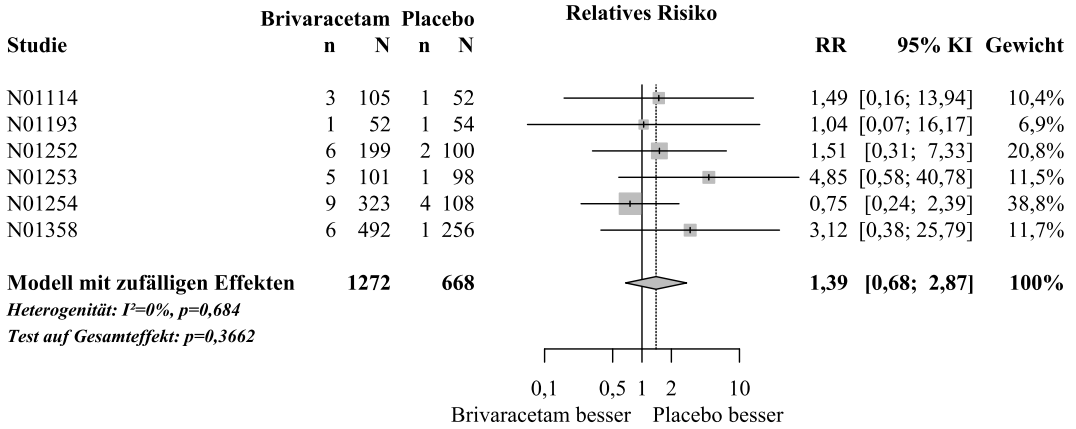


Abbildung 28: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

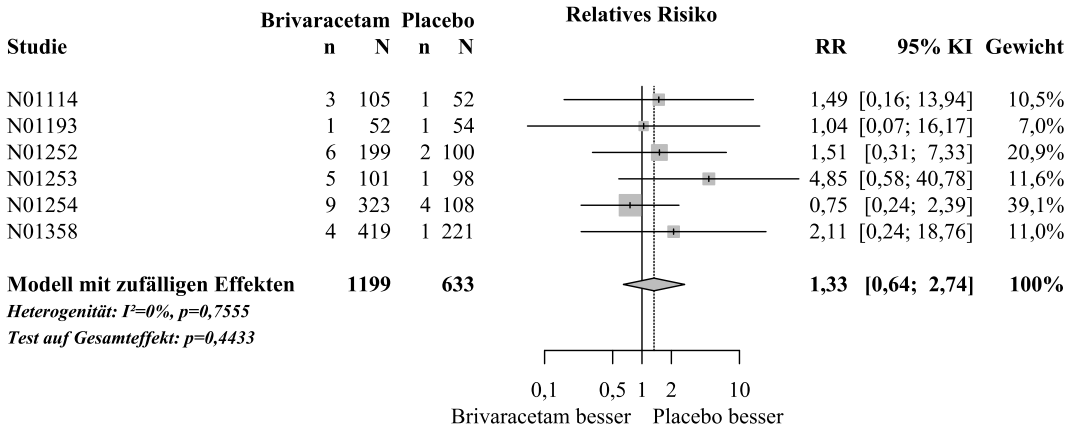


Abbildung 29: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Patienten der Brivaracetam-Arme wiesen für den Endpunkt „Erbrechen“ insgesamt ein numerisch höheres Risiko auf als Patienten der Placebo-Arme. Auf Basis der Einzelstudien erwiesen sich diese Unterschiede hinsichtlich des RR als nicht statistisch signifikant. In der Studie N01254 wurden abweichende Beobachtungen gemacht. In dieser Studie wiesen die Patienten des Placebo-Armes für den Endpunkt „Erbrechen“ ein numerisch höheres Risiko auf als Patienten des Brivaracetam-Armes. Dieser Unterschied erwies sich hinsichtlich des RR ebenfalls nicht als statistisch signifikant.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Endpunkt „Erbrechen“ zeigte sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Placebo, der statistisch nicht signifikant war.

Fatigue (Fatigue)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
N01114	10/105 (9,5)	4/52 (7,7)	1,24 [0,41; 3,76]; 0,7063 1,26 [0,38; 4,24]; 0,7052 0,02 [-0,07; 0,11]; 0,6953
N01193	3/52 (5,8)	2/54 (3,7)	1,56 [0,27; 8,95]; 0,6193 1,59 [0,26; 9,94]; 0,6188 0,02 [-0,06; 0,10]; 0,6170
N01252	12/199 (6,0)	2/100 (2,0)	3,02 [0,69; 13,21]; 0,1432 3,14 [0,69; 14,33]; 0,1388 0,04 [0,00; 0,08]; 0,0661
N01253	10/101 (9,9)	2/98 (2,0)	4,85 [1,09; 21,58]; 0,0381 5,27 [1,13; 24,73]; 0,0349 0,08 [0,01; 0,14]; 0,0171
N01254	27/323 (8,4)	4/108 (3,7)	2,26 [0,81; 6,30]; 0,1204 2,37 [0,81; 6,94]; 0,1149 0,05 [0,00; 0,09]; 0,0507
N01358-LCM[a]	34/430 (7,9)	6/224 (2,7)	2,95 [1,26; 6,93]; 0,0128 3,12 [1,29; 7,55]; 0,0116 0,05 [0,02; 0,09]; 0,0020
N01358-ESL[b]	45/492 (9,1)	10/256 (3,9)	2,34 [1,20; 4,57]; 0,0126 2,48 [1,23; 5,00]; 0,0114 0,05 [0,02; 0,09]; 0,0032
N01358-LCM/ESL[c]	31/419 (7,4)	6/221 (2,7)	2,73 [1,15; 6,43]; 0,0221 2,86 [1,18; 6,97]; 0,0205 0,05 [0,01; 0,08]; 0,0054
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	2,38 [1,48; 3,85]; 0,0004	I^2=0%	p=0,7286
Brivaracetam-ESL[b]	2,24 [1,44; 3,46]; 0,0003	I^2=0%	p=0,7791
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	2,32 [1,44; 3,75]; 0,0006	I^2=0%	p=0,7536

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
[b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin
[c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

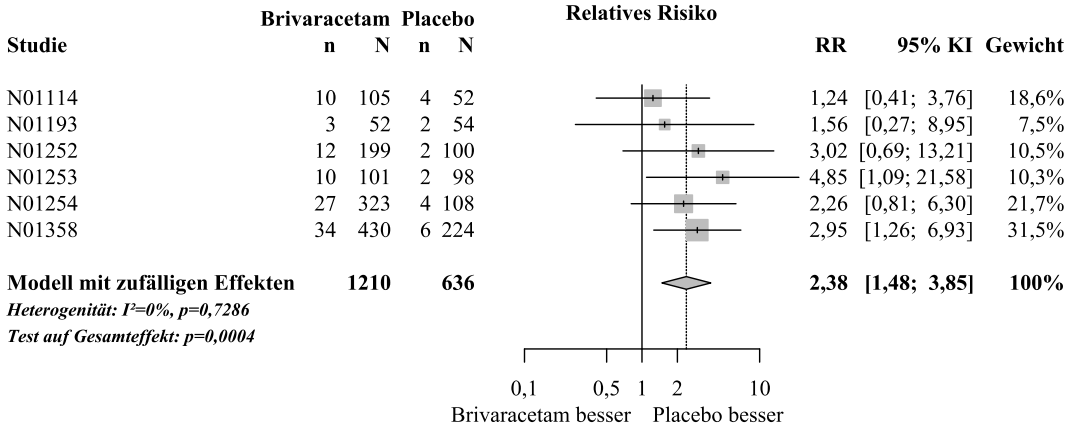


Abbildung 30: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

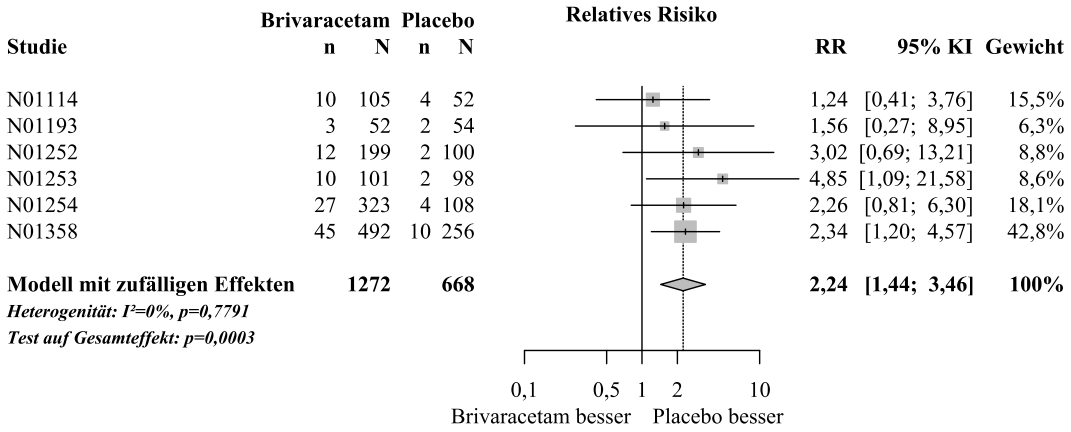


Abbildung 31: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

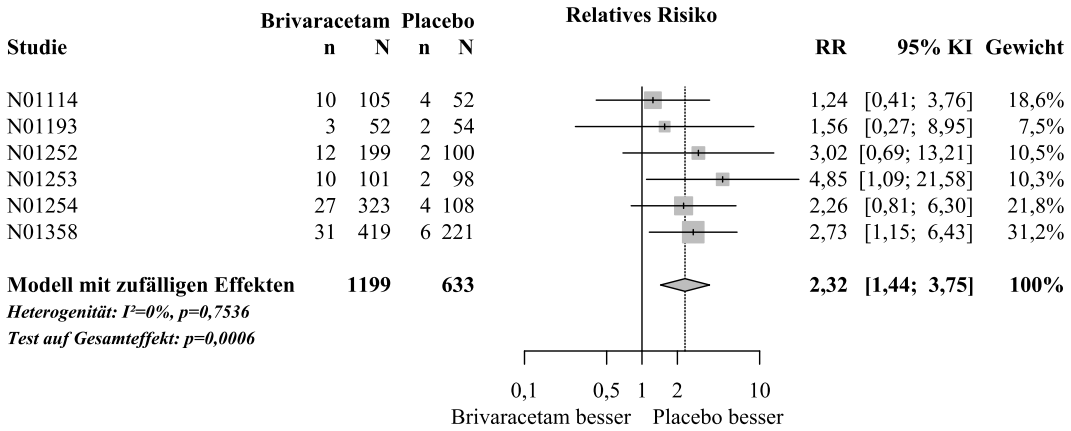


Abbildung 32: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Patienten der Brivaracetam-Arme wiesen für den Endpunkt „Fatigue“ ein numerisch höheres Risiko auf als Patienten der Placebo-Arme. Diese Unterschiede erwiesen sich für die Studien N01253 und N01358 als statistisch signifikant.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für das Auftreten von Fatigue zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo.

Kopfschmerzen (Headache)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
N01114	12/105 (11,4)	4/52 (7,7)	1,49 [0,50; 4,38]; 0,4732 1,55 [0,47; 5,06]; 0,4692 0,04 [-0,06; 0,13]; 0,4389
N01193	1/52 (1,9)	4/54 (7,4)	0,26 [0,03; 2,25]; 0,2206 0,25 [0,03; 2,27]; 0,2156 -0,05 [-0,13; 0,02]; 0,1747
N01252	27/199 (13,6)	9/100 (9,0)	1,51 [0,74; 3,08]; 0,2606 1,59 [0,72; 3,52]; 0,2553 0,05 [-0,03; 0,12]; 0,2235
N01253	13/101 (12,9)	14/98 (14,3)	0,90 [0,45; 1,82]; 0,7709 0,89 [0,39; 2,00]; 0,7709 -0,01 [-0,11; 0,08]; 0,7709
N01254	44/323 (13,6)	20/108 (18,5)	0,74 [0,45; 1,19]; 0,2114 0,69 [0,39; 1,24]; 0,2172 -0,05 [-0,13; 0,03]; 0,2434
N01358-LCM[a]	29/430 (6,7)	16/224 (7,1)	0,94 [0,52; 1,70]; 0,8483 0,94 [0,50; 1,77]; 0,8484 0,00 [-0,05; 0,04]; 0,8497
N01358-ESL[b]	34/492 (6,9)	22/256 (8,6)	0,80 [0,48; 1,35]; 0,4064 0,79 [0,45; 1,38]; 0,4075 -0,02 [-0,06; 0,02]; 0,4210
N01358-LCM/ESL[c]	28/419 (6,7)	16/221 (7,2)	0,92 [0,51; 1,67]; 0,7910 0,92 [0,49; 1,73]; 0,7911 -0,01 [-0,05; 0,04]; 0,7934
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	0,93 [0,70; 1,24]; 0,6341	I^2=0%	p=0,4478
Brivaracetam-ESL[b]	0,89 [0,68; 1,17]; 0,4151	I^2=0%	p=0,4209
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	0,93 [0,70; 1,24]; 0,6089	I^2=0%	p=0,4480

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
[b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin

Studie	Brivaracetam n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
[c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

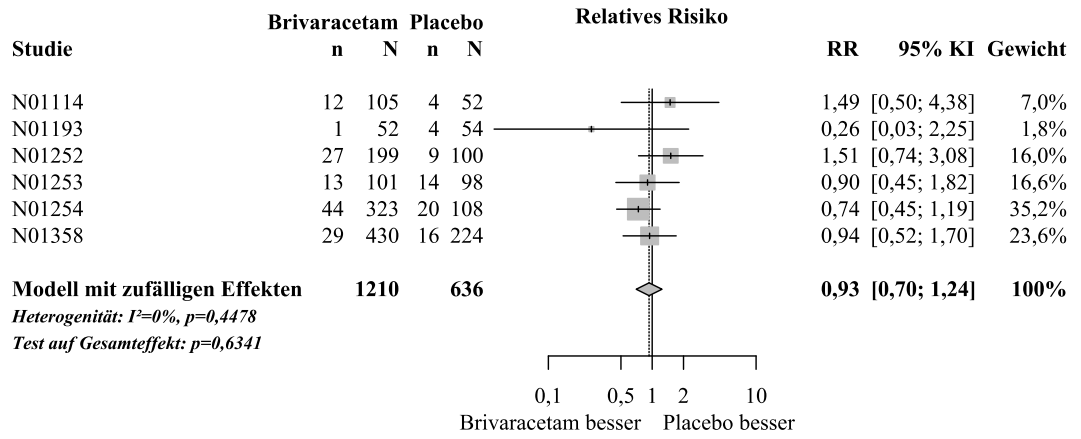


Abbildung 33: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

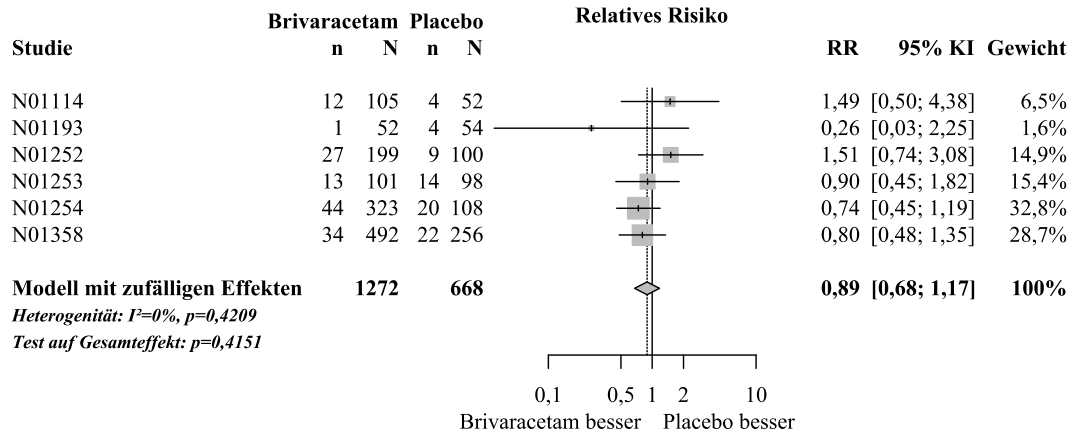


Abbildung 34: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

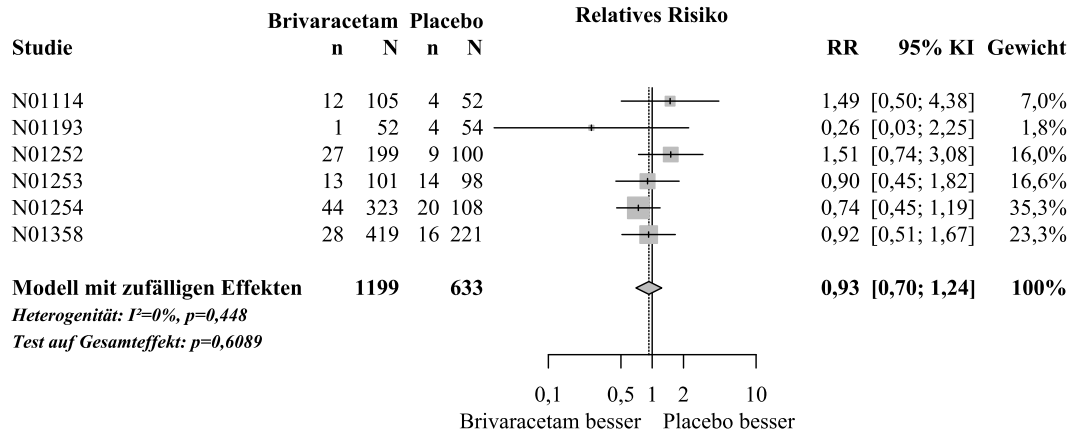


Abbildung 35: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Patienten der Placebo-Arme wiesen für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ bis auf die Studien N01114 und N01252 ein numerisch höheres Risiko auf als Patienten der Brivaracetam-Arme. Die Unterschiede erwiesen sich für alle Studien hinsichtlich des RRs als statistisch nicht signifikant.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der keine statistische Signifikanz erreichte.

Schwindel (Dizziness)

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brivaracetam n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
N01114	7/105 (6,7)	3/52 (5,8)	1,16 [0,31; 4,29]; 0,8289 1,17 [0,29; 4,71]; 0,8286 0,01 [-0,07; 0,09]; 0,8245
N01193	4/52 (7,7)	3/54 (5,6)	1,38 [0,33; 5,89]; 0,6595 1,42 [0,30; 6,66]; 0,6592 0,02 [-0,07; 0,12]; 0,6585
N01252	12/199 (6,0)	5/100 (5,0)	1,21 [0,44; 3,33]; 0,7176 1,22 [0,42; 3,56]; 0,7170 0,01 [-0,04; 0,06]; 0,7086
N01253	16/101 (15,8)	9/98 (9,2)	1,72 [0,80; 3,72]; 0,1641 1,86 [0,78; 4,44]; 0,1611 0,07 [-0,02; 0,16]; 0,1530

Studie	**Brivaracetam n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
N01254	28/323 (8,7)	7/108 (6,5)	1,34 [0,60; 2,97]; 0,4757 1,37 [0,58; 3,23]; 0,4728 0,02 [-0,03; 0,08]; 0,4411
N01358-LCM[a]	52/430 (12,1)	11/224 (4,9)	2,46 [1,31; 4,62]; 0,0051 2,66 [1,36; 5,21]; 0,0043 0,07 [0,03; 0,11]; 0,0008
N01358-ESL[b]	58/492 (11,8)	13/256 (5,1)	2,32 [1,30; 4,16]; 0,0046 2,50 [1,34; 4,65]; 0,0039 0,07 [0,03; 0,11]; 0,0008
N01358-LCM/ESL[c]	49/419 (11,7)	11/221 (5,0)	2,35 [1,25; 4,43]; 0,0082 2,53 [1,29; 4,97]; 0,0071 0,07 [0,03; 0,11]; 0,0017
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	1,68 [1,18; 2,41]; 0,0043	I^2=0%	p=0,7708
Brivaracetam-ESL[b]	1,68 [1,19; 2,38]; 0,0034	I^2=0%	p=0,8057
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	1,66 [1,16; 2,37]; 0,0058	I^2=0%	p=0,8223

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
[b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin
[c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

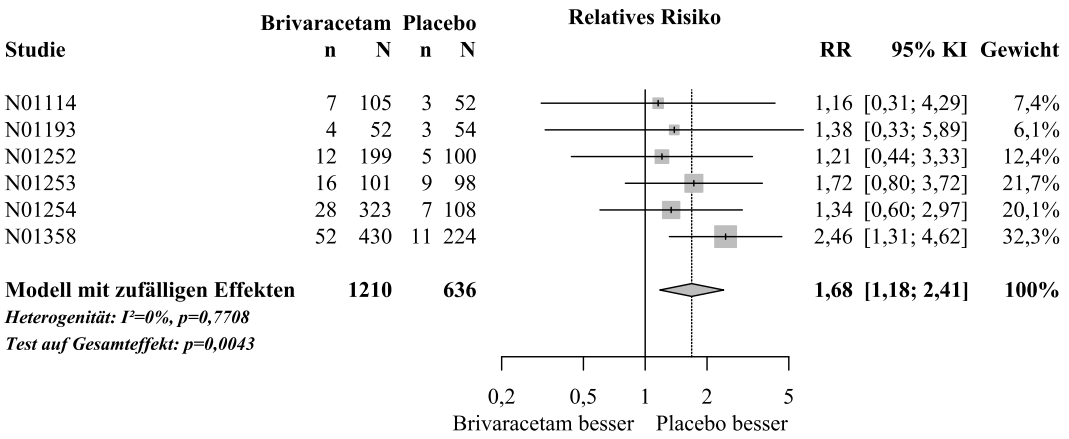


Abbildung 36: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

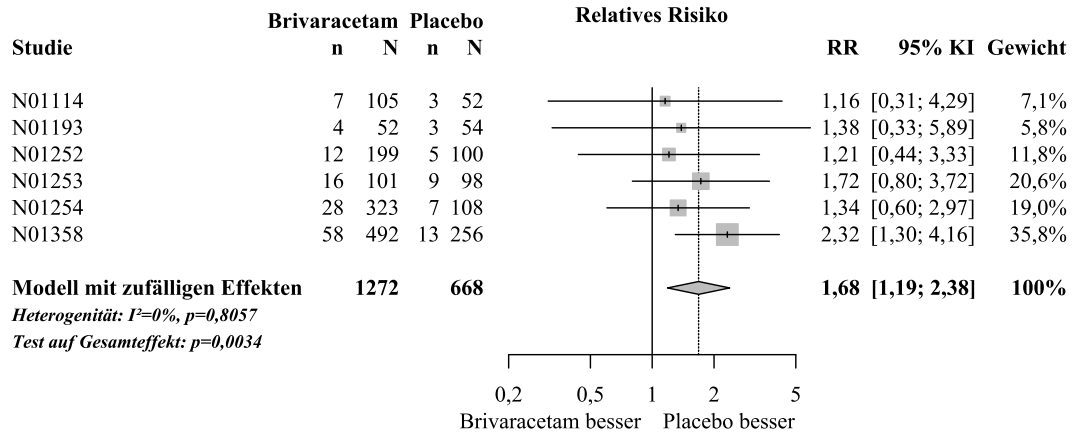


Abbildung 37: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

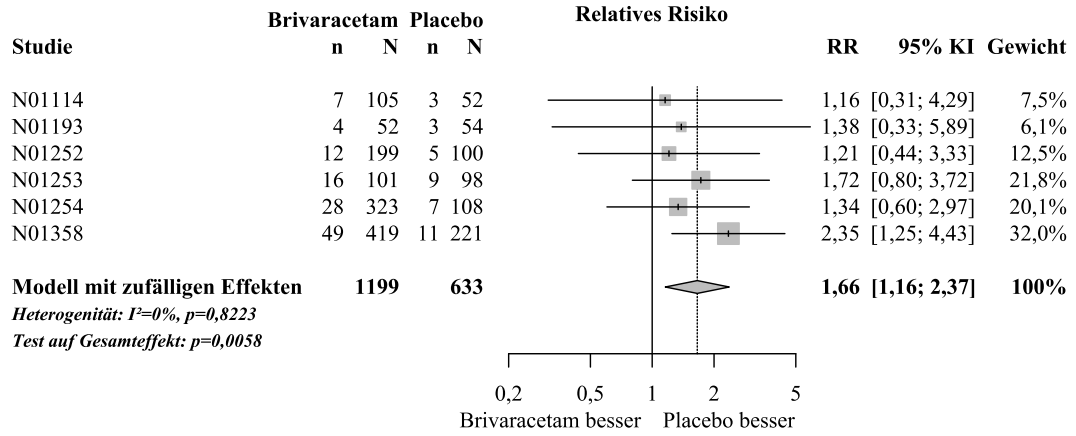


Abbildung 38: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Patienten der Brivaracetam-Arme wiesen für den Endpunkt „Schwindel“ ein numerisch höheres Risiko auf als Patienten der Placebo-Arme. Auf Basis der Einzelstudien erwiesen sich die Unterschiede für die Studie N01358 als statistisch signifikant.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Endpunkt „Schwindel“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo.

Somnolenz (Somnolence)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
N01114	8/105 (7,6)	3/52 (5,8)	1,32 [0,37; 4,77]; 0,6713 1,35 [0,34; 5,30]; 0,6701 0,02 [-0,06; 0,10]; 0,6552
N01193	3/52 (5,8)	4/54 (7,4)	0,78 [0,18; 3,31]; 0,7351 0,77 [0,16; 3,60]; 0,7349 -0,02 [-0,11; 0,08]; 0,7335
N01252	14/199 (7,0)	6/100 (6,0)	1,17 [0,46; 2,96]; 0,7361 1,19 [0,44; 3,18]; 0,7356 0,01 [-0,05; 0,07]; 0,7290
N01253	17/101 (16,8)	7/98 (7,1)	2,36 [1,02; 5,43]; 0,0443 2,63 [1,04; 6,66]; 0,0412 0,10 [0,01; 0,19]; 0,0329
N01254	36/323 (11,1)	5/108 (4,6)	2,41 [0,97; 5,98]; 0,0584 2,58 [0,99; 6,76]; 0,0531 0,07 [0,01; 0,12]; 0,0148
N01358-LCM[a]	79/430 (18,4)	17/224 (7,6)	2,42 [1,47; 3,99]; 0,0005 2,74 [1,58; 4,76]; 0,0003 0,11 [0,06; 0,16]; <0,0001
N01358-ESL[b]	87/492 (17,7)	19/256 (7,4)	2,38 [1,48; 3,82]; 0,0003 2,68 [1,59; 4,51]; 0,0002 0,10 [0,06; 0,15]; <0,0001
N01358-LCM/ESL[c]	75/419 (17,9)	16/221 (7,2)	2,47 [1,48; 4,14]; 0,0006 2,79 [1,58; 4,92]; 0,0004 0,11 [0,06; 0,16]; <0,0001
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	1,98 [1,42; 2,77]; <0,0001	I^2=0%	p=0,5225
Brivaracetam-ESL[b]	1,98 [1,43; 2,75]; <0,0001	I^2=0%	p=0,5277
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	1,99 [1,41; 2,79]; <0,0001	I^2=0%	p=0,5096

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
[b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin
[c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

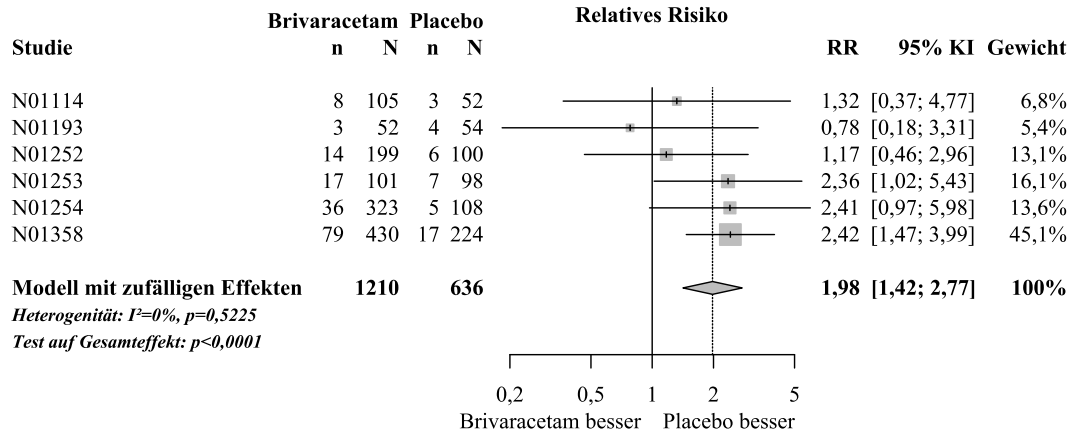


Abbildung 39: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

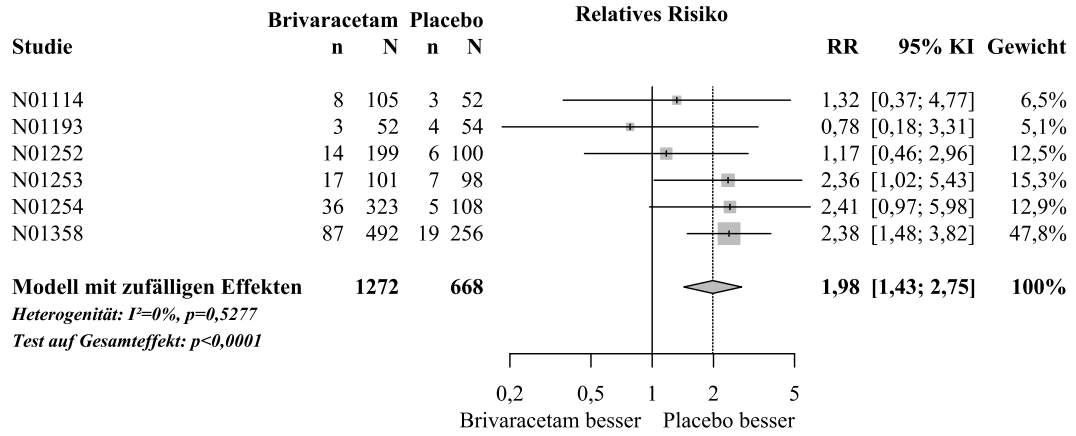


Abbildung 40: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

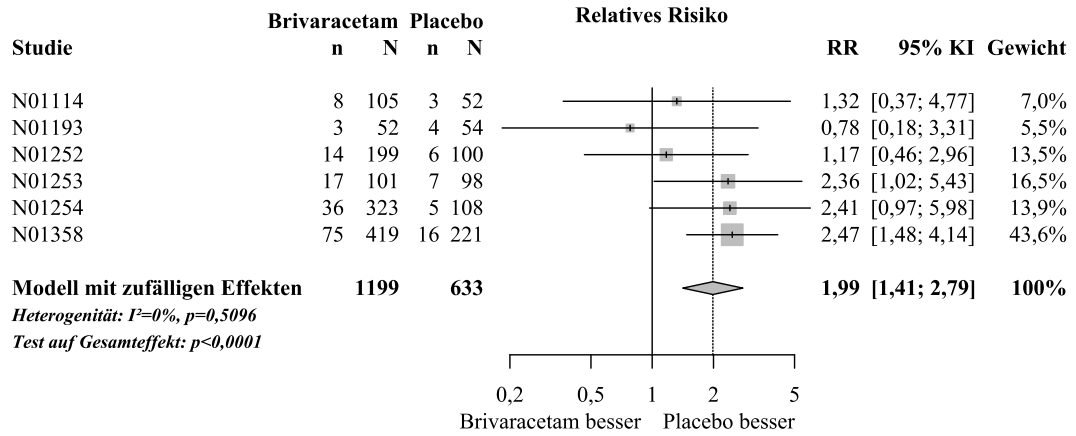


Abbildung 41: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Patienten der Brivaracetam-Arme wiesen für den Endpunkt „Somnolenz“ bis auf die Studie N01193 ein numerisch höheres Risiko auf als Patienten der Placebo-Arme. Auf Basis der Einzelstudien erwiesen sich die Unterschiede für die Studien N01253 und N01358 als statistisch signifikant. Analysen des OR und RD zeigten mit dem RR ähnliche Ergebnisse.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Endpunkt „Somnolenz“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo.

Übelkeit (Nausea)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
N01114	8/105 (7,6)	6/52 (11,5)	0,66 [0,24; 1,80]; 0,4183 0,63 [0,21; 1,93]; 0,4204 -0,04 [-0,14; 0,06]; 0,4450
N01193	2/52 (3,8)	1/54 (1,9)	2,08 [0,19; 22,22]; 0,5456 2,12 [0,19; 24,11]; 0,5447 0,02 [-0,04; 0,08]; 0,5378
N01252	7/199 (3,5)	4/100 (4,0)	0,88 [0,26; 2,93]; 0,8344 0,88 [0,25; 3,06]; 0,8345 0,00 [-0,05; 0,04]; 0,8377
N01253	6/101 (5,9)	3/98 (3,1)	1,94 [0,50; 7,54]; 0,3385 2,00 [0,49; 8,23]; 0,3369 0,03 [-0,03; 0,09]; 0,3251
N01254	18/323 (5,6)	9/108 (8,3)	0,67 [0,31; 1,44]; 0,3057 0,65 [0,28; 1,49]; 0,3086 -0,03 [-0,09; 0,03]; 0,3494
N01358-LCM[a]	12/430 (2,8)	4/224 (1,8)	1,56 [0,51; 4,79]; 0,4346 1,58 [0,50; 4,95]; 0,4336 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,3980
N01358-ESL[b]	18/492 (3,7)	4/256 (1,6)	2,34 [0,80; 6,85]; 0,1201 2,39 [0,80; 7,15]; 0,1182 0,02 [0,00; 0,04]; 0,0678
N01358-LCM/ESL[c]	12/419 (2,9)	4/221 (1,8)	1,58 [0,52; 4,85]; 0,4218 1,60 [0,51; 5,02]; 0,4208 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,3844
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	0,93 [0,59; 1,47]; 0,7680	I^2=0%	p=0,6106
Brivaracetam-ESL[b]	1,03 [0,64; 1,67]; 0,9025	I^2=9,8%	p=0,3530
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	0,94 [0,60; 1,47]; 0,7748	I^2=0%	p=0,6045
[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid			

Studie	Brivaracetam n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
[b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin [c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

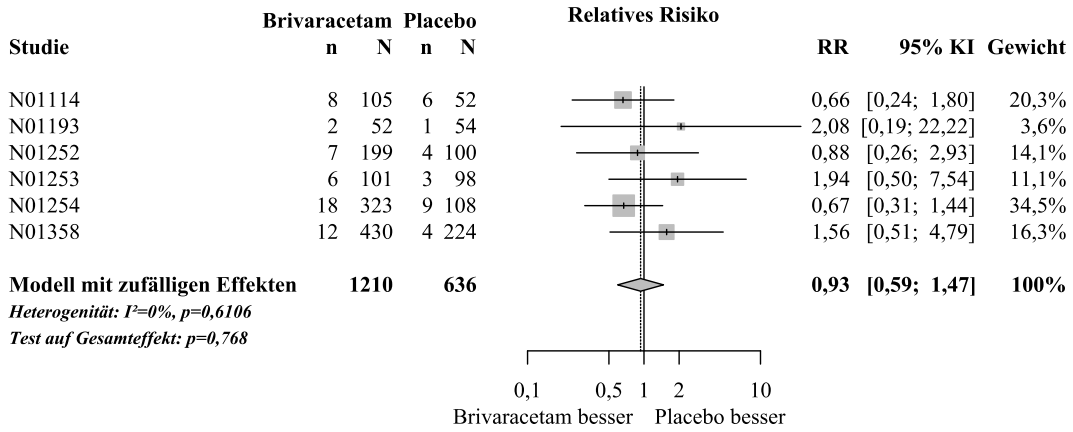


Abbildung 42: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

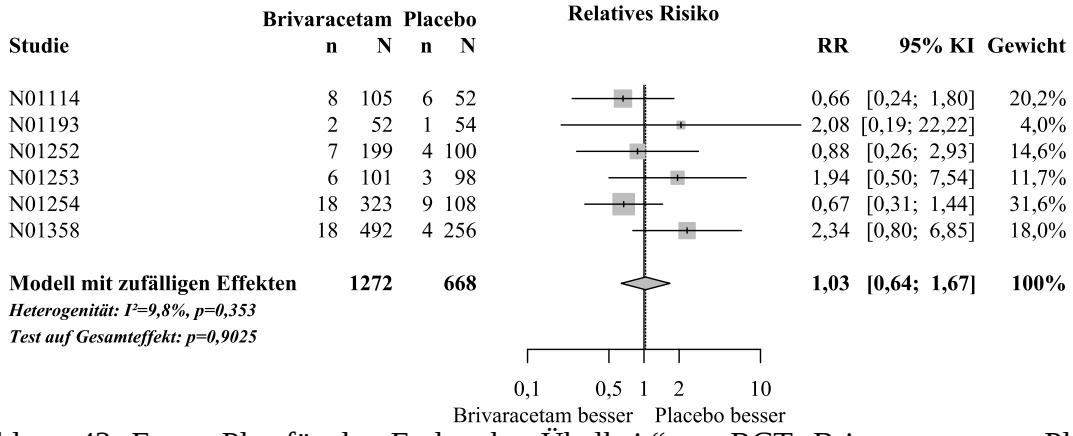


Abbildung 43: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

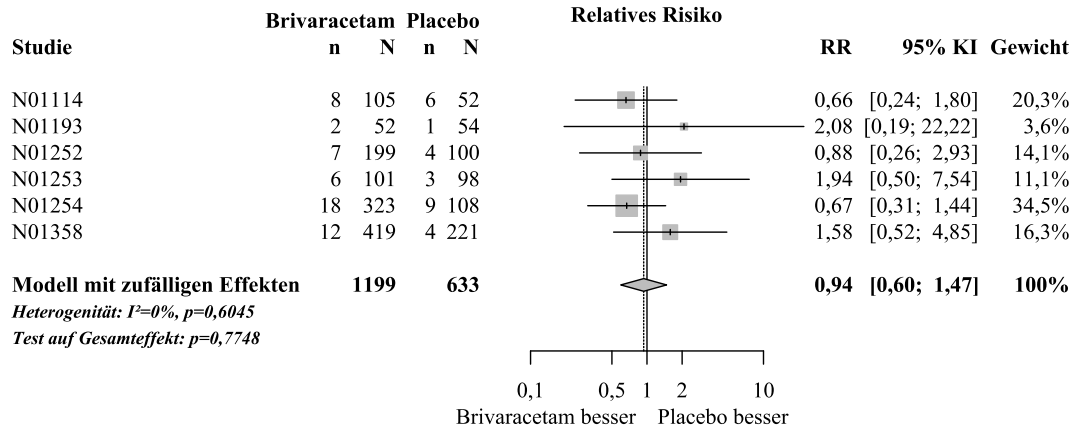


Abbildung 44: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Für den Endpunkt „Übelkeit“ wurde in den Studien N01114, N01252 und N01254 ein numerisch höheres Risiko für Patienten der Placebo-Arme als für Patienten der Brivaracetam-Arme beobachtet. In den Studien N01193, N01253 und N01358 wurden entgegengesetzte Beobachtungen gemacht. Kein Unterschied erwies sich als statistisch signifikant.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Endpunkt „Übelkeit“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Verschwommenes Sehen (Blurred Vision)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brivaracetam n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
N01114	0/105 (0,0)	0/52 (0,0)	nicht berechenbar nicht berechenbar 0,00 [-0,03; 0,03]; 1,0000
N01193	1/52 (1,9)	0/54 (0,0)	3,11 [0,13; 74,74]; 0,4837 3,17 [0,13; 79,71]; 0,4824 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,4617
N01252	3/199 (1,5)	0/100 (0,0)	3,54 [0,18; 67,78]; 0,4021 3,58 [0,18; 69,99]; 0,4004 0,02 [-0,01; 0,04]; 0,1940
N01253	1/101 (1,0)	1/98 (1,0)	0,97 [0,06; 15,30]; 0,9829 0,97 [0,06; 15,73]; 0,9829 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9829
N01254	6/323 (1,9)	1/108 (0,9)	2,01 [0,24; 16,48]; 0,5170 2,03 [0,24; 17,01]; 0,5158 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,4333

Studie	**Brivaracetam n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert** **OR [95% KI]; p-Wert** **RD [95% KI]; p-Wert**
N01358-LCM[a]	6/430 (1,4)	1/224 (0,4)	3,13 [0,38; 25,80]; 0,2900 3,16 [0,38; 26,37]; 0,2888 0,01 [0,00; 0,02]; 0,1875
N01358-ESL[b]	6/492 (1,2)	1/256 (0,4)	3,12 [0,38; 25,79]; 0,2906 3,15 [0,38; 26,29]; 0,2896 0,01 [0,00; 0,02]; 0,1882
N01358-LCM/ESL[c]	6/419 (1,4)	1/221 (0,5)	3,16 [0,38; 26,12]; 0,2847 3,20 [0,38; 26,72]; 0,2835 0,01 [0,00; 0,02]; 0,1828
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	2,31 [0,75; 7,09]; 0,1432	I^2=0%	p=0,9637
Brivaracetam-ESL[b]	2,31 [0,75; 7,09]; 0,1434	I^2=0%	p=0,9638
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	2,32 [0,76; 7,12]; 0,1415	I^2=0%	p=0,9630

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
[b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin
[c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

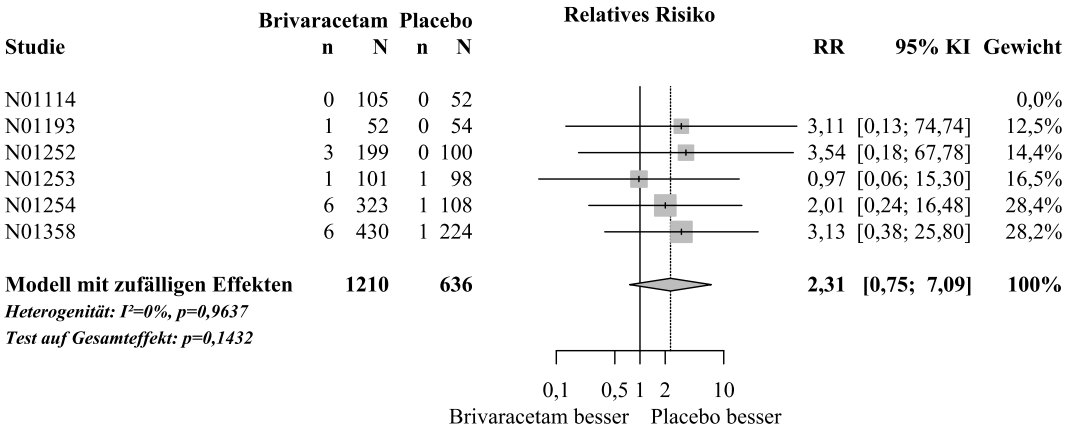


Abbildung 45: Forest-Plot für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

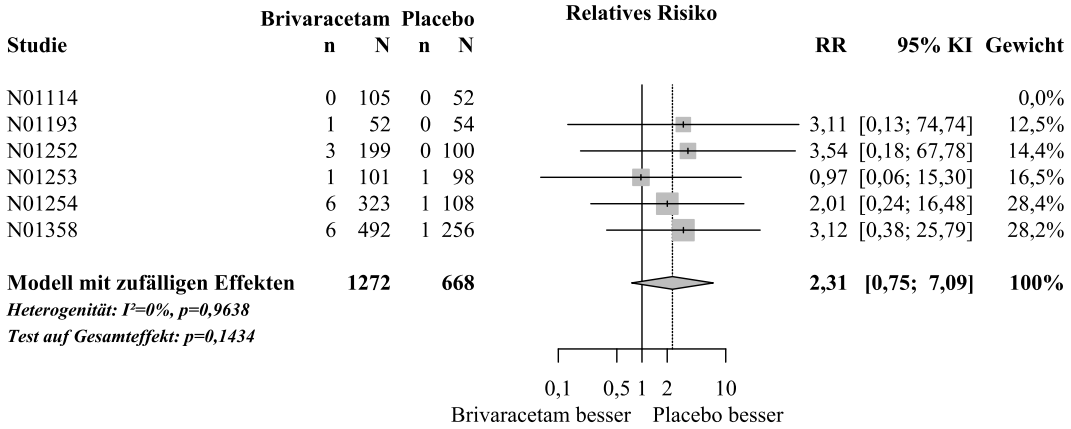


Abbildung 46: Forest-Plot für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

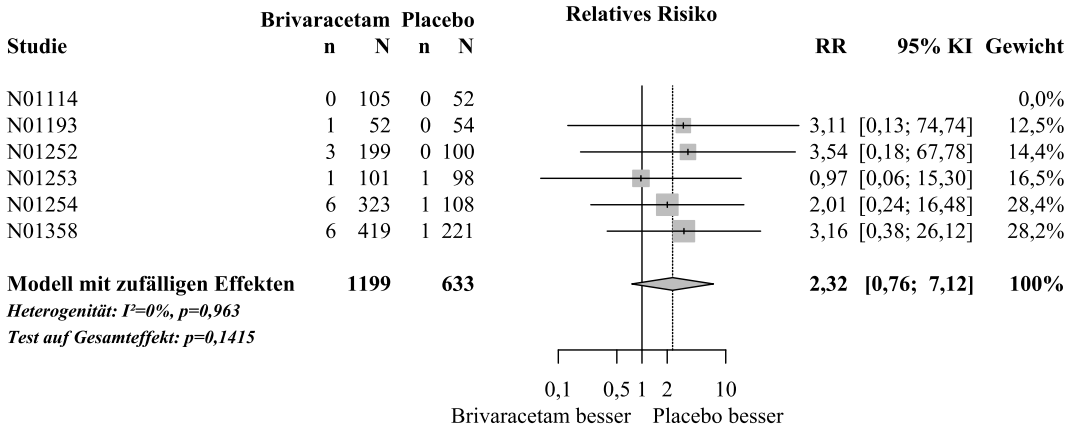


Abbildung 47: Forest-Plot für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Patienten der Brivaracetam-Arme wiesen für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ ein mindestens genauso hohes Risiko auf wie Patienten der Placebo-Arme. In der Studie N01114 wurde kein Fall von „Verschwommenem Sehen“ berichtet. Die Unterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ zeigte sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Placebo, der keine statistische Signifikanz erreichte.

Vertigo (Vertigo)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
N01114	2/105 (1,9)	2/52 (3,8)	0,50 [0,07; 3,42]; 0,4758 0,49 [0,07; 3,55]; 0,4763 -0,02 [-0,08; 0,04]; 0,5150
N01193	0/52 (0,0)	0/54 (0,0)	nicht berechenbar nicht berechenbar 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
N01252	10/199 (5,0)	3/100 (3,0)	1,68 [0,47; 5,95]; 0,4251 1,71 [0,46; 6,36]; 0,4229 0,02 [-0,02; 0,07]; 0,3794
N01253	2/101 (2,0)	2/98 (2,0)	0,97 [0,14; 6,75]; 0,9757 0,97 [0,13; 7,02]; 0,9757 0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9757
N01254	7/323 (2,2)	3/108 (2,8)	0,78 [0,21; 2,96]; 0,7155 0,78 [0,20; 3,05]; 0,7159 -0,01 [-0,04; 0,03]; 0,7311
N01358-LCM[a]	6/430 (1,4)	3/224 (1,3)	1,04 [0,26; 4,13]; 0,9534 1,04 [0,26; 4,21]; 0,9534 0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9531
N01358-ESL[b]	9/492 (1,8)	4/256 (1,6)	1,17 [0,36; 3,76]; 0,7914 1,17 [0,36; 3,85]; 0,7913 0,00 [-0,02; 0,02]; 0,7860
N01358-LCM/ESL[c]	5/419 (1,2)	3/221 (1,4)	0,88 [0,21; 3,64]; 0,8590 0,88 [0,21; 3,71]; 0,8590 0,00 [-0,02; 0,02]; 0,8617
Meta-Analyse			
Population	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	1,00 [0,51; 1,96]; 0,9927	I^2=0%	p=0,8637
Brivaracetam-ESL[b]	1,04 [0,55; 1,97]; 0,8995	I^2=0%	p=0,8551
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	0,97 [0,49; 1,89]; 0,9177	I^2=0%	p=0,8606

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
[b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin
[c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

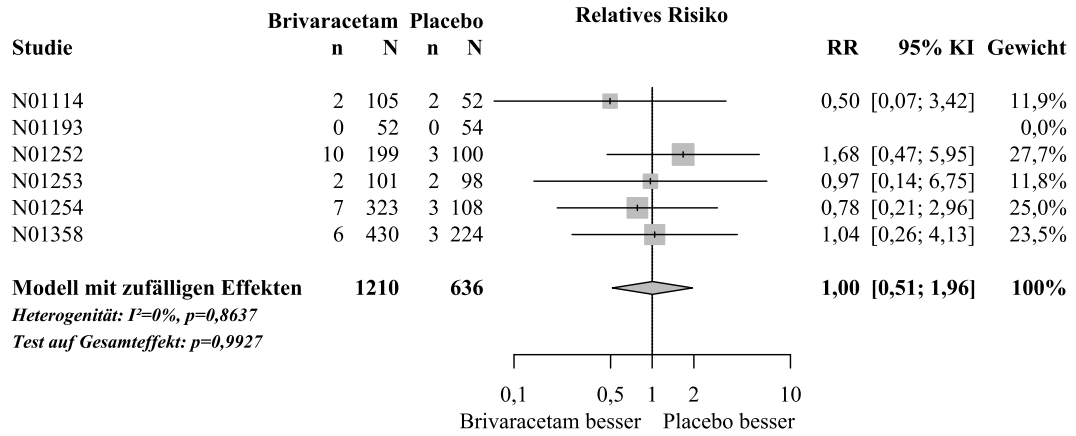


Abbildung 48: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

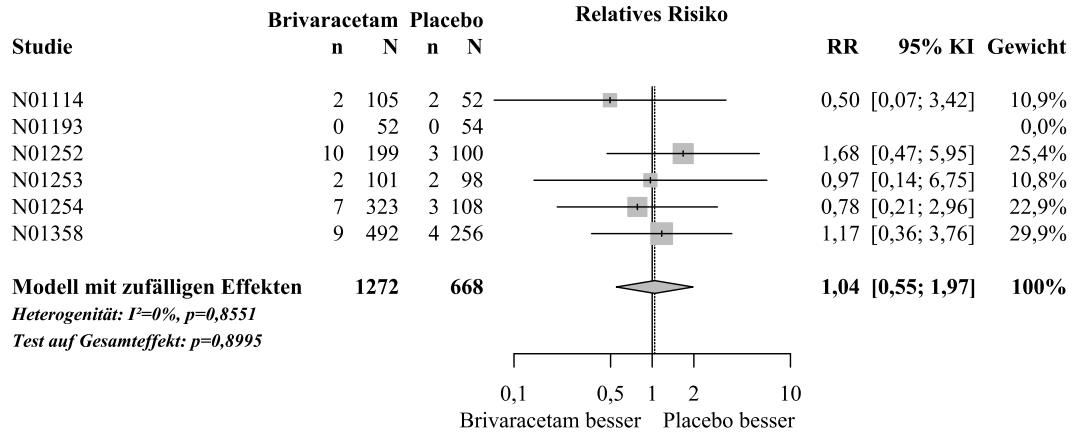


Abbildung 49: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

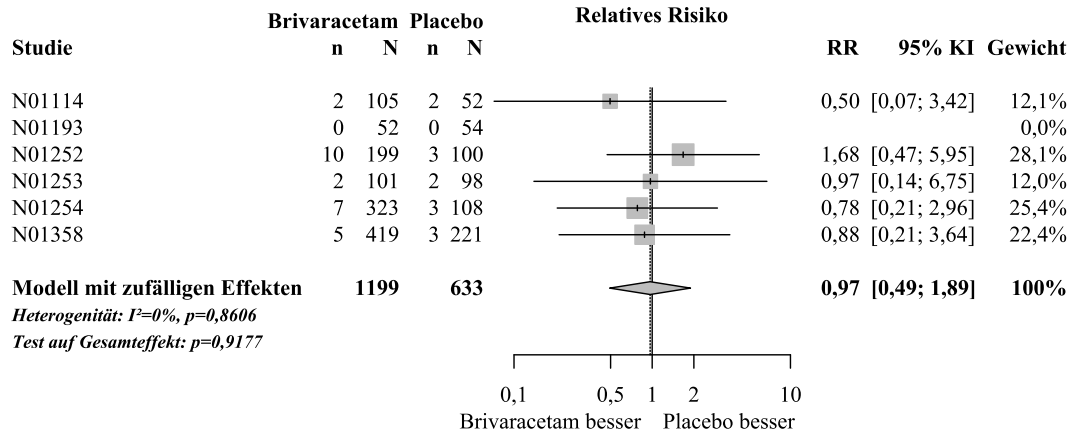


Abbildung 50: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Für den Endpunkt „Vertigo“ zeigten die Studien N01114, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL ein numerisch höheres Risiko für Patienten der Placebo-Arme als für Patienten der Brivaracetam-Arme. In der Studie N01193 wurde kein Fall von Vertigo berichtet. In den Studien N01252 und N01358-LCM und N01358-ESL wiesen für den Endpunkt „Vertigo“ Patienten der Brivaracetam-Arme ein numerisch höheres Risiko auf. Keiner der Unterschiede erwies sich als statistisch signifikant.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Endpunkt „Vertigo“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4.3.1.3.1.4 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31-P – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31-P

Studie	Operationalisierung
N01114	QOLIE-31-P (Version 2) ist ein validierter Fragebogen bestehend aus 38 Fragen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Erwachsenen (≥18 Jahre) mit Epilepsie. Der QOLIE-31-P, der einer Erweiterung des QOLIE-31 entspricht, unterscheidet sich von diesem durch 7 zusätzliche Fragen, die die vom Patienten empfundene Belastung durch Sorgen und Schwierigkeiten in Bezug auf die Epilepsie erfassen. Alle Fragen sind auf einer Likert-Skala zu beantworten, dessen Ergebnisse in folgende 7 Subscores einfließen: - Kognitive Funktion (Cognitive Function) - Emotionales Wohlergehen (Emotional Well-Being) - Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion (Daily Activities/Social Function) - Energie/Erschöpfung (Energy/Fatigue) - Anfallsbezogene Sorgen und Ängste (Seizure Worry) - Effekte der Medikation (Medication Effects) - Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität (Overall QoL) In den Brivaracetam-Studien wurde zusätzlich das Einzelitem - Gesundheitsstatus (Health Status) analysiert, das somit auch für den indirekten Vergleich ausgewertet wird. In jeder dieser Subscores wird ein Wert auf einer Skala von 0 bis 100 berechnet, wobei ein höherer Wert für ein besseres Wohlbefinden steht. Durch ein gewichtetes Mittel aus den 7 Subscores wird zudem ein Gesamtscore gebildet. Durch den unveränderten Scoring-Algorithmus bleiben die resultierenden Scores und Subscores von QOLIE-31 und QOLIE-31-P identisch und sind somit vollständig vergleichbar. <u>Statistische Analyse:</u> Für den Gesamtscore und jeden Subscore wird für die Behandlungsarme Brivaracetam (Gesamt) und Placebo die mittlere Veränderung zwischen Baseline und letzter Visite der Erhaltungsphase berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wird durch die standardisierte Mittelwertdifferenz anhand Hedges’g, inklusive 95%-KI berechnet.
N01252	siehe N01114
N01253	siehe N01114 Die Auswertung erfolgte hier auf Basis der mITT-Population, d. h. alle Patienten der ITT-Population mit Ausnahme von 3 Patienten, die aufgrund von schweren anhaltenden Protokollverletzungen, sowie 1 Patient, der aufgrund von extrem hoher Anfallsfrequenz (>100 Anfälle/Tag) ausgeschlossen wurde.
N01254	siehe N01114
N01358	siehe N01114
ITT: Intention to treat, mITT: modified Intention to treat; QOLIE: Quality of Life in Epilepsy Inventory	

Die ITT und mITT Populationen in den Studien der Vergleichswirkstoffe für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ weicht von den ITT und mITT Populationen für die Wirksamkeitsendpunkte „Anfallsfreiheit“ und „50%-Responder-Rate“ ab. Dies begründet sich dadurch, dass nicht alle Studienteilnehmer die Erhaltungsphase erreichten. Für diese Patienten lag nur zum Zeitpunkt der Baseline ein beantworteter Fragebogen vor, so dass die für die vorliegende Zusatznutzenbewertung relevante Veränderung im Vergleich zu Baseline

nicht bestimmt werden konnte. Weiterhin wurden fehlende bzw. unzureichend ausgefüllte Fragebögen in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Für die Studie N01114 wurden 102 Patienten im Behandlungsarm Brivaracetam für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ berücksichtigt im Vergleich zu 104 Patienten für die Wirksamkeitsendpunkte. Im Behandlungsarm Placebo wurden die Daten von 49 Patienten (im Vergleich zu 52 Patienten für die Wirksamkeitsendpunkte) ausgewertet. Für die Studie N01252 wurden 174 Brivaracetam-Patienten (gegenüber 199 Patienten) und 86 Placebo-Patienten (gegenüber 100 Patienten) berücksichtigt. Aus der Studie N01253 konnten die Daten von 85 Patienten (gegenüber 101 Patienten) ausgewertet werden, die Brivaracetam als Intervention erhalten haben, sowie von 86 Patienten (gegenüber 96 Patienten), die Placebo erhalten haben. Für die Studie N01254 wurden 284 Patienten im Brivaracetam-Arm (gegenüber 323 Patienten) und 98 Patienten im Placebo-Arm (gegenüber 108 Patienten) für die Analyse berücksichtigt. Bei der Studie N01358 wurden aus der Population ohne begleitende Behandlung mit Lacosamid 407 Brivaracetam-Daten (gegenüber 428 randomisierten Patienten) und 216 Placebo-Daten (gegenüber 222 Patienten) ausgewertet. Bei der Population ohne begleitende Behandlung mit Eslicarbazepin der Studie N01358 wurden 470 (gegenüber 490 Patienten) Brivaracetam-Patienten sowie 246 (gegenüber 254 Patienten) Placebo-Patienten berücksichtigt, bei der Population ohne begleitende Lacosamid- oder Eslicarbazepin-Behandlung waren dies 398 Patienten (gegenüber 417 Patienten) im Brivaracetam-Arm und 213 Patienten (gegenüber 219 Patienten) aus dem Placebo-Arm.

Insgesamt sind die Abweichungen in den Patientenzahlen darin begründet, dass nicht für alle Patienten Werte für QOLIE-31-P in der Erhaltungsphase vorlagen. Da die Erhaltungsdosis das Ziel der statistischen Vergleiche darstellt, existieren für diese Patienten keine verwendbaren Informationen, um den Effekt der Erhaltungsdosis zu beschreiben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
N01114	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01252	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01253	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01254	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01358	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 beschrieben, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle eingeschlossenen Studien zu Brivaracetam niedrig angesehen. Da studienübergreifend ein doppelblindes Design gewählt wurde, war die Verblindung der Endpunkterheber jeweils gewährleistet. Die einzelnen Skalen des QOLIE-31-P wurden innerhalb der ITT-Population ausgewertet (mITT in der Studie N01253), womit das ITT-Prinzip für diesen Endpunkt als adäquat umgesetzt erscheint. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, zudem liegen auch alle Originalresultate aus den klinischen Studienberichten vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand des Fragebogens QOLIE-31-P als niedrig eingestuft.

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

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse der einzelnen Studien für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand des Fragebogens QOLIE-31-P nachfolgend zusammen mit den jeweiligen Meta-Analysen dargestellt und beschrieben.

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

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien schließen äquivalente Patientenpopulationen ein und erheben die Parameter des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand identischer Operationalisierungen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-41. Die Ergebnisse lassen sich daher nach medizinischen und methodischen Gesichtspunkten durch Meta-Analysen zusammenfassend beschreiben. Unter Berücksichtigung der Studienpopulationen und der zugrundeliegenden Baseline Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gegeben, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des validierten Fragebogens QOLIE-31-P, wurde in der Studie N01193 nicht erhoben. Die Studie N01193 wird folglich in der Ergebnisbeschreibung zu diesem Endpunkt nicht erwähnt. Eine Auflistung der in den einzelnen Brivaracetam-Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte findet sich in der Tabelle 4-13.

Gesamtscore QOLIE-31-P

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31-P“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
N01114	102 | 54,4 (16,4) | 1,9 (10,9)	49 | 56,7 (14,2) | 0 (11)	0,17 [-0,17; 0,51]; 0,3206
N01252	174 | 56,1 (16,8) | 2,5 (14,2)	86 | 56,5 (16,2) | 2,3 (14)	0,01 [-0,24; 0,27]; 0,9148
N01253	85 | 54 (16) | 2,9 (13,5)	86 | 55,4 (17,9) | 3,9 (14,4)	-0,07 [-0,37; 0,23]; 0,6411
N01254	284 | 55,9 (15) | 4,2 (13,7)	98 | 54,4 (13,8) | 3 (12,6)	0,09 [-0,14; 0,32]; 0,4466
N01358-LCM[a]	407 | 58,1 (16,1) | 2,8 (13,4)	216 | 59,1 (15) | 2,1 (11,8)	0,05 [-0,11; 0,22]; 0,5187
N01358-ESL[b]	470 | 57,3 (16,1) | 2,9 (13,1)	246 | 58,6 (15,5) | 2,5 (11,6)	0,03 [-0,12; 0,19]; 0,6871
N01358-LCM/ESL[c]	398 | 58 (16,2) | 2,9 (13,3)	213 | 59,2 (15,1) | 2 (11,8)	0,07 [-0,10; 0,24]; 0,4082
Meta-Analyse			
Population	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	0,05 [-0,05; 0,16]; 0,3441	I^2=0%	p=0,8587
Brivaracetam-ESL[b]	0,04 [-0,06; 0,14]; 0,4315	I^2=0%	p=0,8550
Brivaracetam-LCM/ESL[c]	0,06 [-0,05; 0,16]; 0,2886	I^2=0%	p=0,8524

Studie	Brivaracetam N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges' g [95% KI]; p-Wert
[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid [b]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin [c]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

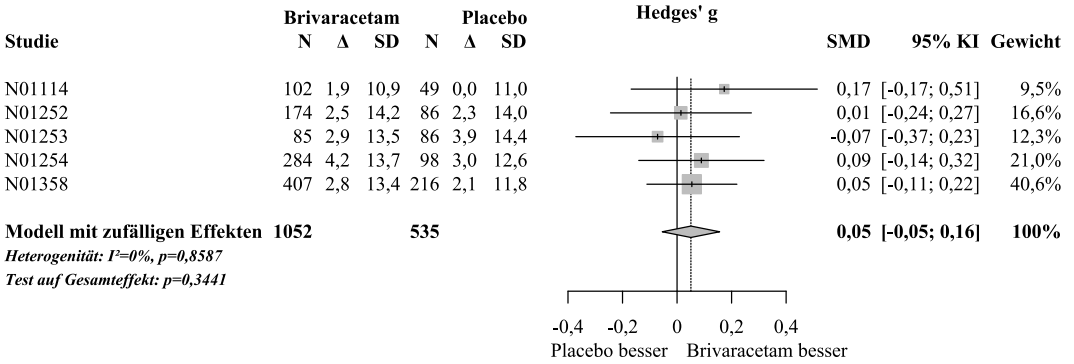


Abbildung 51: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31 -P“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

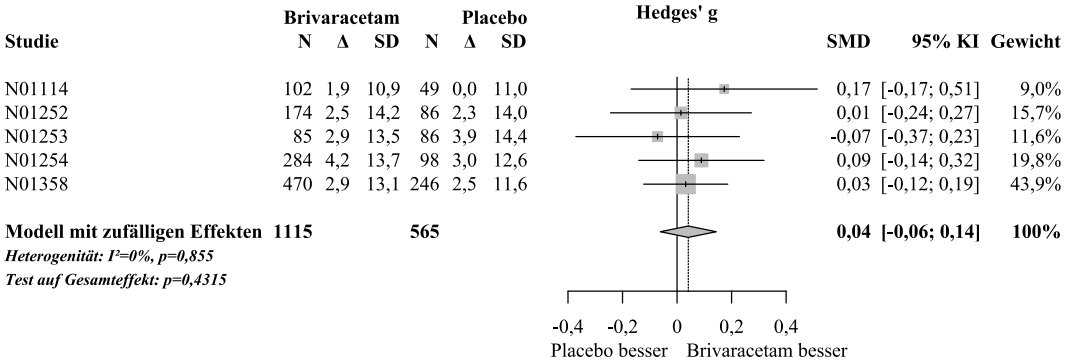


Abbildung 52: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31-P“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin)

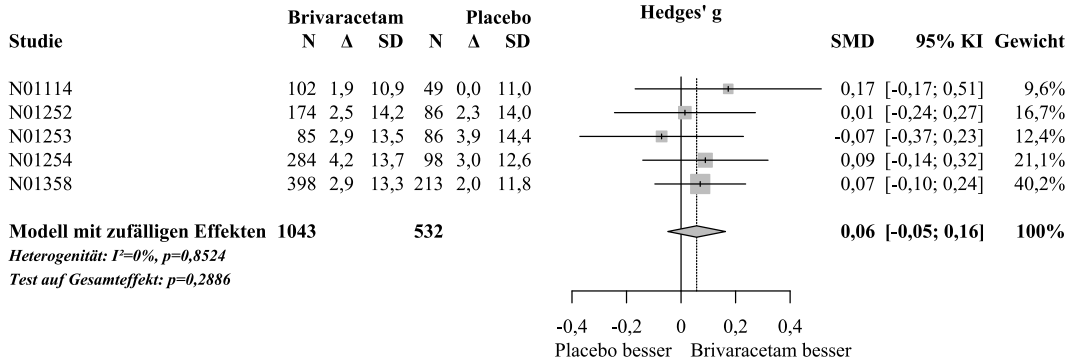


Abbildung 53: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31-P“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid oder Eslicarbazepin)

Für Patienten der Brivaracetam-Arme wurden in den Studien N01114, N01252, N01254 und N01358 numerisch höhere Gesamtscores des QOLIE-31-P ermittelt als für Patienten der Placebo-Arme. Auf Basis der Einzelstudien erwiesen sich diese Vorteile als nicht statistisch signifikant. In der Studie N01253 wurde eine geringere Differenz des Gesamtscores für Brivaracetam ermittelt als für Placebo, welche sich als nicht statistisch signifikant erwies.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31-P“ zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der keine statistische Signifikanz erreichte.

Im Folgenden werden die QOLIE-31-P Subscores nur für die Brivaracetam-Population ohne gleichzeitige Lacosamid-Behandlung dargestellt, da nur für Lacosamid die Subscores vorliegen, nicht aber für Eslicarbazepin.

QOLIE-31-P Subscore „Kognitive Funktion” (Cognitive Function)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam** **N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo** **N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
N01114	104 | 53,7 (23,5) | 2,9 (16,8)	50 | 56 (23,8) | -0,9 (20,4)	0,21 [-0,13; 0,55]; 0,2244
N01252	181 | 57,3 (24,3) | 0,9 (18,4)	88 | 55,5 (25,1) | 1,8 (19,2)	-0,05 [-0,30; 0,21]; 0,7114
N01253	86 | 52,5 (23,8) | 3,4 (19,2)	87 | 53 (27,6) | 2,8 (20,3)	0,03 [-0,27; 0,33]; 0,8424
N01254	290 | 57,6 (23) | 5,5 (18,6)	99 | 56,1 (23,1) | 2,3 (19,9)	0,17 [-0,06; 0,40]; 0,1479
N01358-LCM[a]	415 | 58,3 (24,8) | 1,8 (20,2)	219 | 58,5 (23,5) | 3,2 (18,3)	-0,07 [-0,24; 0,09]; 0,3923
Meta-Analyse			
Population	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	0,03 [-0,08; 0,13]; 0,6532	I^2=7,2%	p=0,3656

Studie	Brivaracetam N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges' g [95% KI]; p-Wert
[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

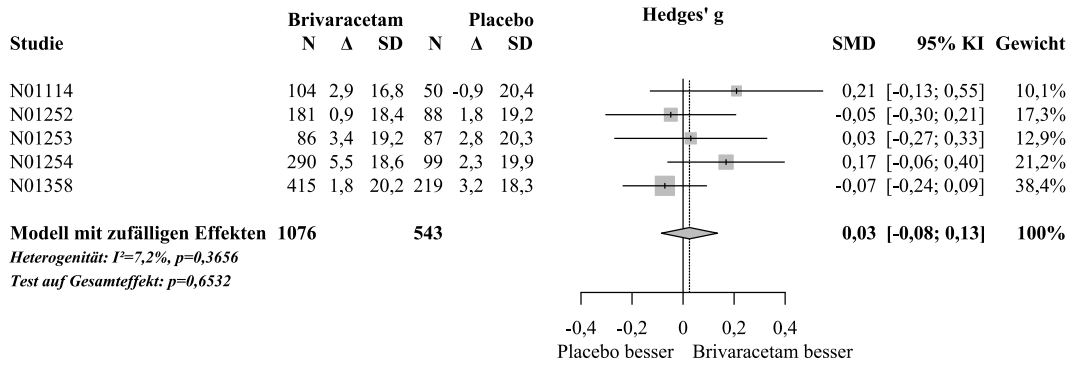


Abbildung 54: Forest-Plot für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

Für Patienten der Brivaracetam-Arme wurden in den Studien N01114, N01253 und N01254 numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt als für Patienten der Placebo-Arme. Auf Basis der Einzelstudien erwiesen sich diese Vorteile als nicht statistisch signifikant. In den Studien N01252 und N01358-LCM wurden geringere Differenzen der Skalenwerte für Brivaracetam ermittelt als für Placebo, welche sich nicht als statistisch signifikant erwiesen.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Subscore „Kognitive Funktion“ zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der keine statistische Signifikanz erreichte.

QOLIE-31-P Subscore „Emotionales Wohlergehen“ (Emotional Well-Being)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brivaracetam N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges' g [95% KI]; p-Wert
N01114	104 | 59,6 (19,9) | -1,2 (15,8)	50 | 60,7 (19,9) | 1,4 (15,2)	-0,17 [-0,50; 0,17]; 0,3362
N01252	180 | 61,1 (19,3) | 0,5 (19,1)	88 | 61,8 (18,4) | 3,8 (18,7)	-0,17 [-0,43; 0,08]; 0,1831
N01253	87 | 63,9 (20,2) | 2 (17,3)	87 | 65,5 (20,2) | 2,1 (18,3)	-0,01 [-0,30; 0,29]; 0,9706
N01254	287 | 60,3 (17,9) | 2,8 (18,1)	99 | 58,7 (18) | 2 (19,3)	0,04 [-0,19; 0,27]; 0,7099
N01358-LCM[a]	414 | 65 (18,6) | 1,2 (16,2)	219 | 65,9 (18,7) | 0,5 (15,8)	0,04 [-0,12; 0,21]; 0,6025
Meta-Analyse			
Population	*Hedges' g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	-0,02 [-0,12; 0,09]; 0,7247	I^2=0%	p=0,5605

Studie	Brivaracetam N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges' g [95% KI]; p-Wert
[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

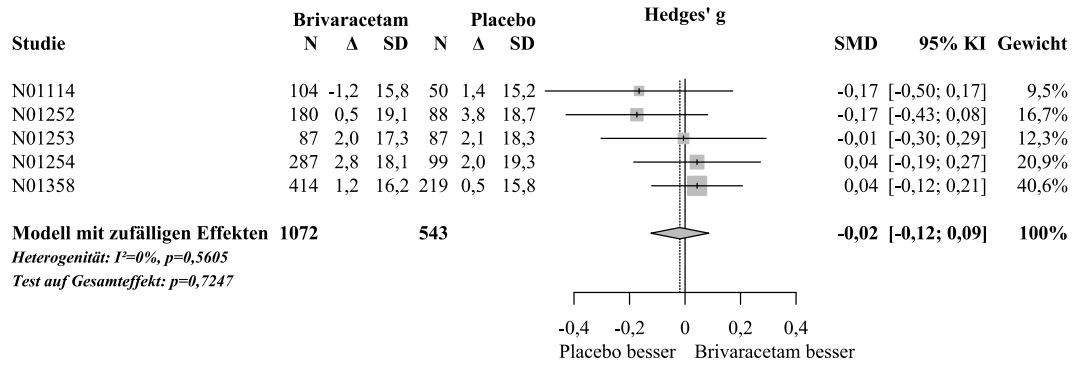


Abbildung 55: Forest-Plot für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

Für Patienten der Brivaracetam-Arme wurden für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ in den Studien N01254 und N01358-LCM numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt als für Patienten der Placebo-Arme. Auf Basis der Einzelstudien erwiesen sich diese Vorteile als nicht statistisch signifikant. In den Studien N01114, N01252 und N01253 wurden geringere Differenzen der Skalenwerte für Brivaracetam ermittelt als für Placebo, welche sich als nicht statistisch signifikant erwiesen.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ zeigte sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Placebo, der keine statistische Signifikanz erreichte.

QOLIE-31-P Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ (Daily Activities/Social Function)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brivaracetam N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges' g [95% KI]; p-Wert
N01114	103 | 56,7 (21,3) | 2,4 (18,6)	50 | 58,5 (21,3) | -1,4 (17,5)	0,21 [-0,13; 0,55]; 0,2305
N01252	181 | 55,2 (24,2) | 3,3 (21,6)	88 | 59,4 (21,2) | -2,1 (20,3)	0,25 [0,00; 0,51]; 0,0513
N01253	87 | 49,4 (24,6) | 2,1 (23)	87 | 54,6 (26,8) | 2 (28,4)	0,00 [-0,29; 0,30]; 0,9797
N01254	290 | 58,1 (21,8) | 2,7 (23,5)	99 | 54,5 (21,2) | 5,6 (21,9)	-0,13 [-0,35; 0,10]; 0,2822
N01358-LCM[a]	414 | 57,1 (24) | 4,1 (22,8)	219 | 58,1 (23,9) | 3,7 (21,6)	0,02 [-0,15; 0,18]; 0,8309

Studie	Brivaracetam N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges' g [95% KI]; p-Wert
Meta-Analyse			
Population	*Hedges' g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	0,05 [-0,08; 0,18]; 0,4387	I^2=30,7%	p=0,2171

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline

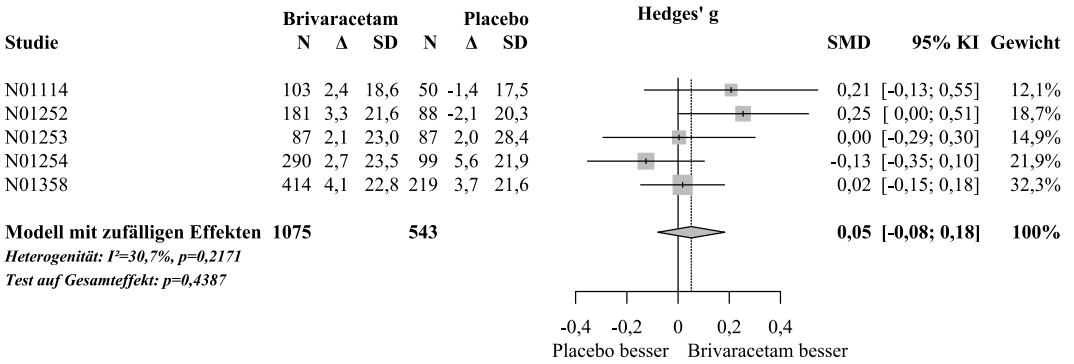


Abbildung 56: Forest-Plot für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

Für Patienten der Brivaracetam-Arme wurden bezüglich des Subscores „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ in den Studien N01114, N01252, N01253 und N01358-LCM numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt als für Patienten der Placebo-Arme. Auf Basis der Einzelstudien erwiesen sich diese Vorteile als nicht statistisch signifikant. In der Studie N01254 wurden geringere Differenzen der Skalenwerte für Brivaracetam ermittelt als für Placebo, welche sich als nicht statistisch signifikant erwiesen.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der keine statistische Signifikanz erreichte.

QOLIE-31-P Subscore „Energie/Erschöpfung“ (Energy/Fatigue)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brivaracetam N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges' g [95% KI]; p-Wert
N01114	104 | 50,6 (17,1) | -0,7 (16,6)	49 | 52,8 (20,8) | 0,9 (14,1)	-0,10 [-0,44; 0,24]; 0,5623
N01252	178 | 51,5 (18,3) | 2 (20,5)	86 | 51,9 (17) | 3,5 (19,2)	-0,07 [-0,33; 0,18]; 0,5708

Studie	Brivaracetam N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges' g [95% KI]; p-Wert
N01253	86 | 55,3 (18,9) | 0,4 (20,1)	86 | 53,7 (23,5) | 6,4 (19,6)	-0,30 [-0,60; 0,00]; 0,0498
N01254	286 | 50,1 (19,7) | 3,3 (19,1)	99 | 49,2 (17,3) | 3 (18)	0,02 [-0,21; 0,24]; 0,8915
N01358-LCM[a]	413 | 54,5 (19,9) | 1,2 (19)	217 | 56,5 (18,2) | 0,6 (19,7)	0,03 [-0,13; 0,20]; 0,7103
Meta-Analyse			
Population	*Hedges' g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	-0,04 [-0,15; 0,06]; 0,4252	I^2=0,8%	p=0,4017

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline

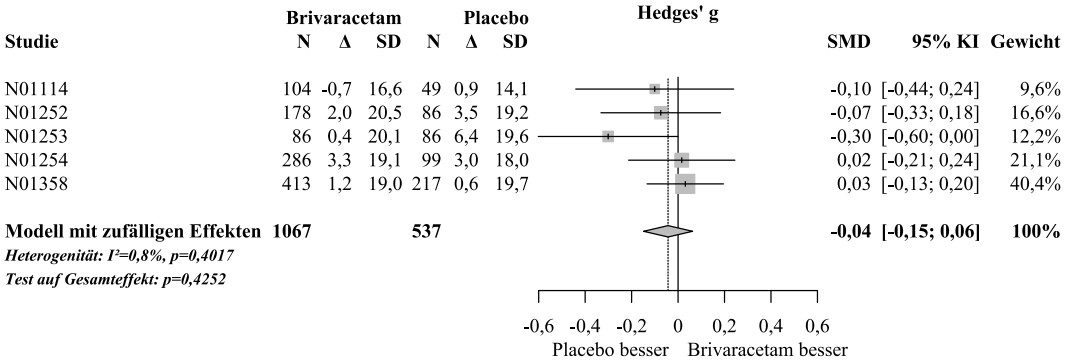


Abbildung 57: Forest-Plot für den Subscore „Energie/Erschöpfung" aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

Für Patienten der Brivaracetam-Arme wurden bezüglich des Subscores „Energie/Erschöpfung" in den Studien N01254 und N01358-LCM numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt als für die Patienten der Placebo-Arme. Auf Basis der Einzelstudien erwiesen sich diese Vorteile als nicht statistisch signifikant. In den Studien N01114, N01252 und N01253 wurden geringere Differenzen der Skalenwerte für Brivaracetam ermittelt als für Placebo. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo für die Studie N01253.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Subscore „Energie/Erschöpfung" zeigte sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Placebo, der keine statistische Signifikanz erreichte.

QOLIE-31-P Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ (Seizure Worry)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
N01114	104 | 42,1 (27,7) | 8,9 (21,6)	50 | 43,6 (27,6) | 0,5 (17,8)	0,41 [0,07; 0,75]; 0,0186
N01252	182 | 47,1 (27,6) | 6,6 (25)	88 | 45 (26,9) | 8,3 (22)	-0,07 [-0,32; 0,18]; 0,5876
N01253	86 | 39,5 (28,2) | 6 (21,8)	87 | 39,4 (29,5) | 9,4 (27)	-0,14 [-0,44; 0,16]; 0,3652
N01254	291 | 43,1 (25,7) | 10,3 (22)	99 | 47,1 (28) | 4,7 (23,2)	0,25 [0,02; 0,48]; 0,0318
N01358-LCM[a]	414 | 46,6 (27,9) | 7,6 (25,2)	218 | 48,8 (27,2) | 0,8 (21,5)	0,28 [0,12; 0,45]; 0,0008
Meta-Analyse			
Population	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	0,15 [-0,04; 0,34]; 0,1176	I^2=65,7%	p=0,0199
[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

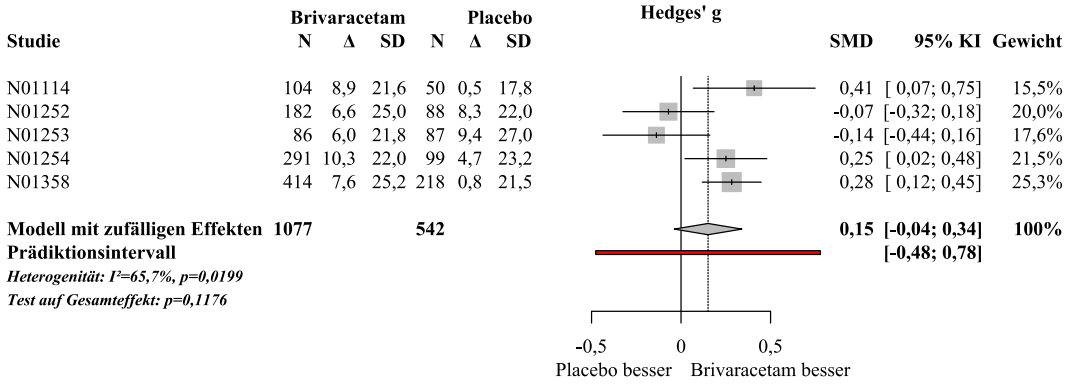


Abbildung 58: Forest-Plot für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

Für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ zeigten die Studien N01114, N01254 und N01358-LCM anhand des Hedges‘ g gleichgerichtete Effekte. Für Patienten der Brivaracetam-Arme wurden bezüglich des Subscores „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ in den Studien N01114, N01254 und N01358-LCM numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt als für Patienten der Placebo-Arme. Es ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Brivaracetam für die Studien N01114, N01254 und N01358-LCM. In den gleichgerichteten Studien N01252 und N01253 wurden geringere Differenzen der Skalenwerte für Brivaracetam ermittelt als für Placebo, welche sich als nicht statistisch signifikant erwiesen.

Eine Meta-Analyse aller Studien zeigte eine statistisch signifikant heterogene Datenlage (p<0,05). Zur weiterführenden Untersuchung wurde das Prädiktionsintervall berechnet. Aufgrund der signifikant heterogenen Datenlage mit p<0,05 und der damit verbundenen verringerten Ergebnissicherheit wird kein Zusatznutzen anhand dieses Vergleiches abgeleitet. Im Sinne einer vollständigen Dokumentation der Ergebnisse wird der indirekte Vergleich zum Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ im vorliegenden Dossier trotzdem dargestellt. Für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der keine statistische Signifikanz erreichte.

Tabelle 4-49: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Subscores „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	**Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse**	**Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung**	**Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%**	**≥2 Studien statistisch signifikant**	**≥50% des Gewichts statistisch signifikant**	**gleich-gerichtete Effekte**
QOLIE-31-P: Anfallsbezogene Sorgen und Ängste	[-0,48; 0,78]	ja	nein	ja	ja	nein

Bei der Meta-Analyse mit vorliegendem Hinweis auf Effektmodifikation (Heterogenitäts-p-Wert<0,2) zeigten sich unter Verwendung eines Prädiktionsintervalls keine gleichgerichteten Effekte.

QOLIE-31-P Subscore „Effekte der Medikation“ (Medication Effects)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
N01114	102 | 54,3 (28) | 3,8 (18,2)	50 | 59,6 (26,5) | 5,2 (26,2)	-0,07 [-0,40; 0,27]; 0,7029
N01252	182 | 60,4 (26,3) | 1 (26,3)	88 | 54,9 (26,3) | 0,9 (28,9)	0,00 [-0,25; 0,26]; 0,9774
N01253	86 | 47,8 (26,1) | 6,1 (30,9)	87 | 59,9 (30,3) | 1 (34,1)	0,16 [-0,14; 0,45]; 0,3057
N01254	290 | 59,2 (25,5) | -0,2 (25,8)	99 | 58,3 (24,8) | 2,8 (27,2)	-0,11 [-0,34; 0,11]; 0,3258
N01358-LCM[a]	413 | 63,4 (25,8) | 1,8 (25,6)	219 | 64 (25,8) | 1,4 (25)	0,02 [-0,15; 0,18]; 0,8507
Meta-Analyse			
Population	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	0,00 [-0,11; 0,10]; 0,9385	I^2=0%	p=0,7008

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline

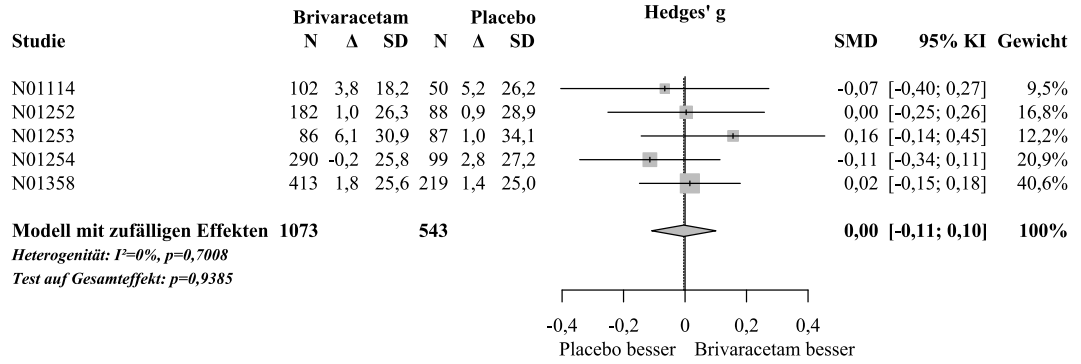


Abbildung 59: Forest-Plot für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

Für Patienten der Brivaracetam-Arme wurden bezüglich des Subscores „Effekte der Medikation“ in den Studien N01253 und N01358-LCM numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt als für Patienten der Placebo-Arme. Auf Basis der Einzelstudien erwiesen sich diese Vorteile als nicht statistisch signifikant. In den Studien N01114 und N01254 wurden geringere Differenzen der Skalenwerte für Brivaracetam ermittelt als für Placebo, welche sich als nicht statistisch signifikant erwiesen.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies eine homogene Datenlage auf. Für den Subscore „Effekte der Medikation“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Brivaracetam und Placebo.

QOLIE-31-P Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (Overall QoL)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
N01114	104 | 57,4 (19,8) | 0,9 (17,4)	50 | 59,5 (17,9) | 0,2 (15)	0,04 [-0,30; 0,38]; 0,8081
N01252	181 | 57,6 (18,8) | 3,5 (18,7)	88 | 57,9 (17,3) | 5,1 (18,5)	-0,09 [-0,34; 0,17]; 0,5102
N01253	87 | 63 (17) | 2,3 (19,1)	87 | 60,9 (20,1) | 5,5 (16,3)	-0,18 [-0,48; 0,12]; 0,2376
N01254	291 | 55 (17) | 4,1 (19,2)	98 | 55,6 (17,8) | -0,5 (17,4)	0,24 [0,02; 0,47]; 0,0367
N01358-LCM[a]	416 | 60,8 (17,5) | 3 (17)	219 | 61,7 (16,9) | 0,7 (15,2)	0,14 [-0,02; 0,30]; 0,0938
Meta-Analyse			
Population	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	0,06 [-0,09; 0,20]; 0,4594	I²=43,4%	p=0,1321

[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline

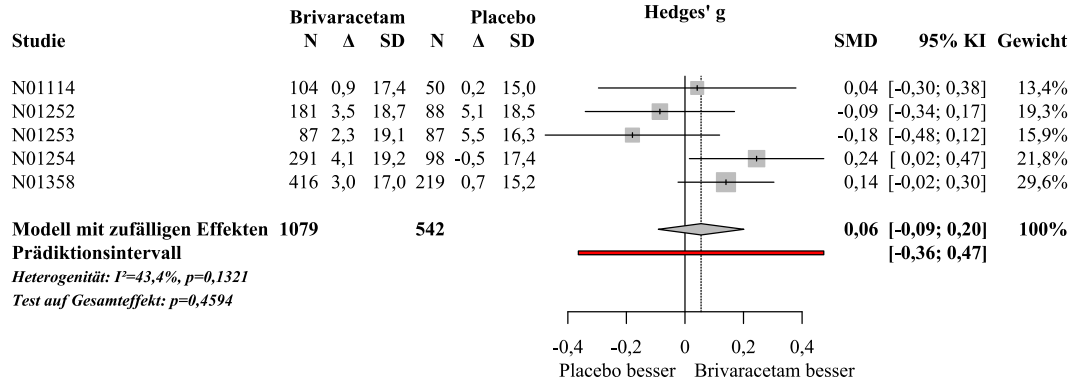


Abbildung 60: Forest-Plot für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

Für Patienten der Brivaracetam-Arme wurden bezüglich des Subscores „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in den Studien N01114, N01254 und N01358-LCM numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt als für Patienten der Placebo-Arme. Es ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Brivaracetam für die Studie N01254. In den Studien N01252 und N01253 wurden geringere Differenzen der Skalenwerte für Brivaracetam ermittelt als für Placebo, welche sich als nicht statistisch signifikant erwiesen.

Eine Meta-Analyse aller Studien ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage ($p<0,2$). Zur weiterführenden Untersuchung wurde das Prädiktionsintervall berechnet. Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der keine statistische Signifikanz erreichte.

Tabelle 4-52: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Subscores „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	**Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse**	**Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung**	**Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%**	**≥2 Studien statistisch signifikant**	**≥50% des Gewichts statistisch signifikant**	**gleich-gerichtete Effekte**
QOLIE-31-P: Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	[-0,36; 0,47]	ja	nein	nein	nein	nein

Bei der Meta-Analyse mit vorliegendem Hinweis auf Effektmodifikation (Heterogenitäts-p-Wert <0,2) zeigten sich unter Verwendung eines Prädiktionsintervalls keine gleichgerichteten Effekte.

QOLIE-31-P Item „Gesundheitsstatus“ (Health Status)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Brivaracetam N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
N01114	102 | 53,1 (20,7) | 3 (17,9)	50 | 51,4 (20) | 3,6 (15,6)	-0,03 [-0,37; 0,30]; 0,8405
N01252	179 | 53 (20,2) | 7,4 (19,1)	88 | 53,6 (18,8) | 6,6 (16,3)	0,04 [-0,21; 0,30]; 0,7368
N01253	85 | 59,4 (22,8) | 5,5 (20,9)	86 | 59,9 (24,2) | 8,1 (22)	-0,12 [-0,42; 0,18]; 0,4308
N01254	289 | 53,7 (21,2) | 6,2 (22)	99 | 52,8 (18,5) | 3,7 (18,8)	0,12 [-0,11; 0,35]; 0,3133
N01358-LCM[a]	405 | 58,8 (20,5) | 3,8 (21,8)	218 | 58,6 (20,7) | 2,8 (18,8)	0,05 [-0,12; 0,21]; 0,5676
Meta-Analyse			
Population	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Brivaracetam-LCM[a]	0,03 [-0,07; 0,14]; 0,5311	I^2=0%	p=0,7861
[a]Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

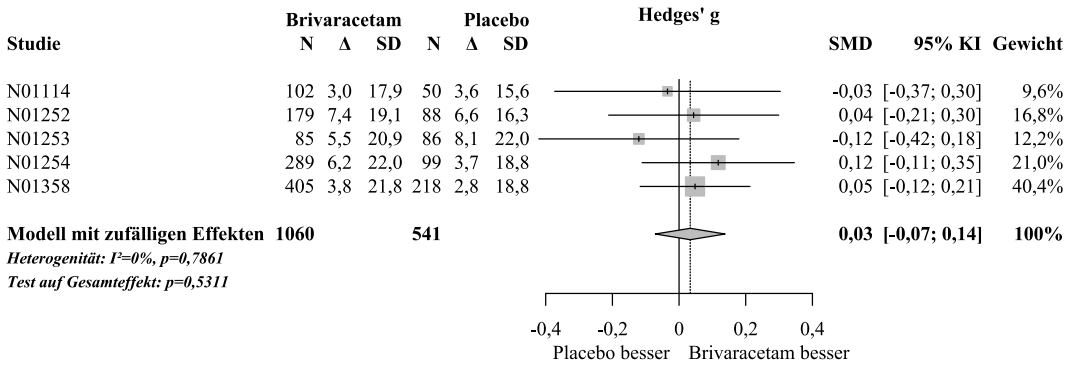


Abbildung 61: Forest-Plot für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT; Brivaracetam vs. Placebo (Brivaracetampopulation ohne Patienten mit gleichzeitiger Gabe von Lacosamid)

Für das Item „Gesundheitsstatus“ zeigten die Studien N01252, N01254 und N01358-LCM anhand des Hedges‘ g gleichgerichtete Effekte. Für Patienten der Brivaracetam-Arme wurden bezüglich des Items „Gesundheitsstatus“ in den Studien N01252, N01254 und N01358-LCM numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt als für Patienten der Placebo-Arme. Auf Basis der Einzelstudien erwiesen sich diese Vorteile als nicht statistisch signifikant. In den Studien N01114 und N01253 wurden geringere Differenzen der Skalenwerte für

Brivaracetam ermittelt als für Placebo: diese Unterschiede erwiesen sich als nicht statistisch signifikant.

Eine Meta-Analyse aller Studien wies für die betrachtete Population eine homogene Datenlage auf. Für das Item „Gesundheitsstatus“ zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der keine statistische Signifikanz erreichte.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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.

Subgruppenanalyse zur Brivaracetam-Dosierung als Effektmodifikator

Um zu überprüfen, ob die Brivaracetam-Dosis einen signifikanten Effektmodifikator darstellt, wurde der Dosiseffekt in einem generalisierten linearen Modell überprüft, vergleiche auch Abschnitt 4.2.5.5. Als Ergebnis zeigt sich, dass für keinen der 16 Endpunkte signifikante Unterschiede zwischen den zugelassenen Dosierungen für Brivaracetam nachgewiesen werden können ($p>0,05$ für alle Endpunkte, siehe die nachfolgende Tabelle 4-54). Die Dosis-Wirkungskurve von Brivaracetam erscheint somit im zugelassenen Bereich hinreichend flach, um sinnvoll Dosen zusammenfassen zu können.

Tabelle 4-54: Dosis-Wirkungsbeziehung für Brivaracetam pro Endpunkt

Brivaracetam **ohne ESL, ohne LCM, ohne LCM/ESL**	**Relatives Risiko / Hedges‘ g[a] (50 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges‘ g (100 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges‘ g[a,b] (150 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges‘ g[b] (200 mg/Tag)**	**p-Wert für Dosiseffekt** **ohne ESL, ohne LCM, ohne LCM/ESL**
Wirksamkeit					
Anfallsfreiheit	4,68 [1,21;18,18] I^2=0% p(Het)=0,8599	7,17 [1,92; 26,80] I^2=0% p(Het)=0,86377 4,84 [1,24; 18,87] I^2=0% p(Het)=0,6336 4,93 [1,27; 19,22] I^2=0% p(Het)=0,6438	3,06 [0,33; 28,45]	5,16 [1,14; 23,32] 3,17 [0,65; 15,54] 3,17 [0,65; 15,55]	0,7357 0,6316 0,6251
50%-Responder-Rate	1,92 [1,34; 2,74] I^2=37% p(Het)=0,1913	1,77 [1,40; 2,26] I^2=0% p(Het)=0,9455 1,82 [1,42; 2,34] I^2=0% p(Het)=0,9553 1,81 [1,41; 2,32] I^2=0% p(Het)=0,9859	1,44 [0,77; 2,71]	1,71 [1,29; 2,27] 1,75 [1,29; 2,36] 1,73 [1,28; 2,33]	0,7053 0,6972 0,6847

Brivaracetam **ohne ESL,** **ohne LCM,** **ohne LCM/ESL**	**Relatives Risiko / Hedges' g[a] (50 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges' g (100 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges' g[a,b] (150 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges' g[b] (200 mg/Tag)**	**p-Wert für Dosiseffekt** **ohne ESL,** **ohne LCM,** **ohne LCM/ESL**
Sicherheit					
Schwerwiegende UE	0,85 [0,17; 4,32] I^2=49% p(Het)=0,1389	0,60 [0,25; 1,44] I^2=0% p(Het)=0,5527 0,52 [0,21; 1,27] I^2=0% p(Het)=0,5062 0,52 [0,21; 1,30] I^2=0% p(Het)=0,4907	0,50 [0,10; 2,61]	1,04 [0,40; 2,72] 0,93 [0,34; 2,52] 0,93 [0,34; 2,52]	0,7062 0,7087 0,7050
Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE	1,49 [0,62; 3,59] I^2=0% p(Het)=0,4814	1,74 [0,89; 3,41] I^2=0% p(Het)=0,3744 1,85 [0,93; 3,70] I^2=0% p(Het)=0,4767 1,63 [0,80; 3,31] I^2=0% p(Het)=0,6261	2,00 [0,19; 21,38]	1,84 [0,83; 4,10] 1,86 [0,80; 4,34] 1,86 [0,80; 4,34]	0,9478[c] 0,4174 0,8088[c]
UE-Rate	1,07 [0,95; 1,20] I^2=0% p(Het)=0,6906	1,15 [1,02; 1,30] I^2=0% p(Het)=0,7394 1,17 [1,04; 1,32] I^2=0% p(Het)=0,879 1,16 [1,02; 1,31] I^2=0% p(Het)=0,7917	0,95 [0,73; 1,22]	1,13 [0,99; 1,30] 1,09 [0,94; 1,27] 1,10 [0,95; 1,28]	0,8424 0,6726 0,8357
Ataxie/abnormale Koordination	1,32 [0,25; 6,92] I^2=0% p(Het)=0,5485	3,13 [0,33; 29,93] I^2=N.A. p(Het)=N.A. 3,07 [0,32; 29,27] I^2=N.A. p(Het)=N.A. 3,14 [0,33; 29,97] I^2=N.A. p(Het)=N.A.	N.A.	2,07 [0,19; 22,71] 2,12 [0,19; 23,24] 2,13 [0,19; 23,26]	0,7787 0,8408 0,8377

Brivaracetam **ohne ESL,** **ohne LCM,** **ohne LCM/ESL**	**Relatives Risiko / Hedges‘ g[a] (50 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges‘ g (100 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges‘ g[a,b] (150 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges‘ g[b] (200 mg/Tag)**	**p-Wert für Dosiseffekt** **ohne ESL,** **ohne LCM,** **ohne LCM/ESL**
Diplopie	2,46 [0,33; 18,42] I^2=0% p(Het)=0,3458	0,63 [0,05; 8,29] I^2=46,% p(Het)=0,1732 0,63 [0,05; 8,37] I^2=47% p(Het)=0,1696 0,63 [0,05; 8,27] I^2=46% p(Het)=0,1735	5,00 [0,25; 101,68]	0,35 [0,04; 3,30] 0,35 [0,04; 3,38] 0,35 [0,04; 3,38]	0,9014[c] 0,8811[c] 0,8879[c]
Erbrechen	1,84 [0,61; 5,60] I^2=0% p(Het)=0,5493	1,63 [0,375; 7,08] I^2=0% p(Het)=0,4503 1,01[0,21; 4,93] I^2=0% p(Het)=0,9896 1,02 [0,21; 4,97] I^2=0% p(Het)=0,9786	3,00 [0,32; 27,91]	3,11 [0,33; 29,69] 3,18 [0,33; 30,38] 3,19 [0,33; 30,40]	0,6945 0,8136 0,8350
Fatigue	2,24 [1,08; 4,65] I^2=0% p(Het)=0,6966	2,09 [1,10; 4,13] I^2=0% p(Het)=0,3483 2,48 [1,10; 5,59] I^2=0% p(Het)=0,4645 2,24 [0,97; 5,14] I^2=0% p(Het)=0,3697	0,75 [0,18; 3,19]	2,90 [1,44; 5,85] 3,89 [1,61; 9,41] 3,72 [1,53; 9,03]	0,3483[c] 0,3177 0,3414
Kopfschmerz	1,27 [0,67; 2,43] I^2=40% p(Het)=0,1701	0,87 [0,52; 1,43] I^2=0% p(Het)=0,6954 0,93 [0,54; 1,61] I^2=0% p(Het)=0,8462 0,95 [0,55; 1,63] I^2=0% p(Het)=0,8787	1,00 [0,26; 3,79]	0,80 [0,44; 1,47] 1,00 [0,50; 1,96] 0,93 [0,47; 1,86]	0,1517 0,2669 0,2014

Brivaracetam **ohne ESL,** **ohne LCM,** **ohne LCM/ESL**	**Relatives Risiko / Hedges‘ g[a] (50 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges‘ g (100 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges‘ g[a,b] (150 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges‘ g[b] (200 mg/Tag)**	**p-Wert für Dosiseffekt** **ohne ESL,** **ohne LCM,** **ohne LCM/ESL**
Schwindel	1,45 [0,83; 2,51] I^2=0% p(Het)=0,8013	1,55 [0,87; 2,77] I^2=0% p(Het)=0,4175 1,59 [0,86; 2,93] I^2=0% p(Het)=0,3858 1,42 [0,76; 2,66] I^2=0% p(Het)=0,50445	1,67 [0,42; 6,62]	2,87 [1,56; 5,28] 3,09 [1,60; 5,97] 3,09 [1,60; 5,97]	0,0733 0,0703 0,0503
Somnolenz	1,52 [0,88; 2,65] I^2=0% p(Het)=0,4894	2,16 [1,25; 3,71] I^2=18% p(Het)=0,2706 2,20 [1,13; 4,28] I^2=36% p(Het)=0,2124 2,21 [1,11; 4,38] I^2=38% p(Het)=0,2053	1,00 [0,21; 4,73]	2,24 [1,34; 3,74] 2,06 [1,18; 3,59] 2,13 [1,20; 3,76]	0,9623 0,5535 0,6308
Übelkeit	0,94 [0,41; 2,17] I^2=9% p(Het)=0,3502	1,90 [0,82; 4,44] I^2=0% p(Het)=0,6035 1,52 [0,63; 3,65] I^2=0% p(Het)=0,9799 1,53 [0,64; 3,70] I^2=0% p(Het)=0,9588	0,67 [0,20; 2,23]	2,33 [0,73; 7,47] 1,59 [0,46; 5,56] 1,59 [0,46; 5,57]	0,6220 0,7902 0,7987
Verschwommenes Sehen	2,32 [0,42; 12,88] I^2=0% p(Het)=0,7121	2,38 [0,35; 16,15] I^2=0% p(Het)=0,8588 2,35 [0,35; 15,92] I^2=0% p(Het)=0,8506 2,38 [0,35; 16,16] I^2=0% p(Het)=0,8597	N.A.	4,15 [0,47; 36,83] 4,25 [0,48; 37,69] 4,25 [0,48; 37,71]	0,5917[c] 0,5576[c] 0,5719[c]

Brivaracetam **ohne ESL, ohne LCM, ohne LCM/ESL**	**Relatives Risiko / Hedges' g[a] (50 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges' g (100 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges' g[a,b] (150 mg/Tag)**	**Relatives Risiko / Hedges' g[b] (200 mg/Tag)**	**p-Wert für Dosiseffekt** **ohne ESL, ohne LCM, ohne LCM/ESL**
Vertigo	0,71 [0,23; 2,23] I^2=0% p(Het)=0,9064	1,72 [0,67; 4,41] I^2=0% p(Het)=0,331 1,55 [0,42; 5,74] I^2=32% p(Het)=0,2248 1,58 [0,44; 5,68] I^2=30% p(Het)=0,2329	0,50 [0,05; 5,35]	1,30 [0,35; 4,77] 1,42 [0,32; 6,25] 1,06 [0,22; 5,21]	0,4878 0,3407 0,5153
Lebensqualität					
Gesamtscore QOLIE-31	0,10 [-0,15; 0,35] I^2=44% p(Het)=0,1658	0,00 [-0,15; 0,16] I^2=0% p(Het)=0,7762 0,02 [-0,14; 0,18] I^2=0% p(Het)=0,6880 0,03 [-0,13; 0,19] I^2=0% p(Het)=0,6273	-0,07 [-0,46; 0,33]	0,04 [-0,14; 0,22] 0,07 [-0,12; 0,27] 0,09 [-0,10; 0,29]	0,5970 0,6440 0,6541

a: Für die Dosen 50mg und 150mg gab es keine Patienten mit Begleitmedikation Eslicarbazepin oder Lacosamid, so dass eine einzige Auswertung für alle drei Populationen verwendet werden kann.
b: Für die Dosen 150mg und 200mg liegt jeweils nur eine Studie vor. Daher ist kein I^2-Wert und kein Heterogenitäts-p-Wert verfügbar.
c: Für den Fall dass keine Zufallseffekte für den Studieneffekt geschätzt werden konnten, wurde ein Modell mit festen Effekten angewendet.

ESL: Eslicarbazepin; LCM: Lacosamid; N.A.: nicht anwendbar; QOLIE: Quality of Life in Epilepsy Inventory; UE: Unerwünschtes Ereignis

Obwohl für keinen der 16 Endpunkte signifikante Unterschiede zwischen den zugelassenen Brivaracetam-Dosierungen nachgewiesen werden können (p>0,05 für alle Endpunkte), erscheint es doch möglich, dass die 200 mg/Tag Dosis für den Endpunkt „Schwindel" eine höhere Inzidenz aufweist als für die übrigen Dosen. Es wurde daher zusätzlich zur linearen Modellierung des Dosiseffekts eine nicht-lineare Modellierung durchgeführt.

Die nicht-lineare Schätzung des Dosiseffekts (mit Dosis als „class"-Variable per SAS Syntax) für den Endpunkt „Schwindel" führt zu einem p-Wert von 0,2734, p=0,2654 und p=0,1941 für Patienten ohne gleichzeitige Behandlung mit Eslicarbazepin, Lacosamid und ohne beide Vergleichswirkstoffe.

Für den Kontrast von 200 mg/Tag Brivaracetam gegen die anderen Brivaracetam-Dosierungen ergibt sich ein RR von 1,53 [0,88; 2,68] mit p=0,2078 für Patienten ohne gleichzeitige Eslicarbazepin-Behandlung, ein RR von 1,60 [0,90; 2,84] mit p=0,1862 für

Patienten ohne gleichzeitige Lacosamid-Behandlung und ein RR von 1,71 [0,96; 3,04] mit p=0,1432 für Patienten ohne gleichzeitige Eslicarbazepin- oder Lacosamid-Behandlung.

Falls für den Endpunkt „Schwindel“ Unterschiede zwischen den zugelassenen Dosierungen vorliegen, dann scheinen sie besser durch eine nicht-lineare Modellierung erklärt werden zu können, da sich nur bei 200 mg/Tag eine deutlich erhöhte Inzidenz im Vergleich zu den anderen Dosierungen ergibt. Diese Modellierung führt dann zu unauffälligen p-Werten für den Dosiseffekt.

Insgesamt wird nicht ausgeschlossen, dass signifikante Unterschiede in Wirksamkeit und Verträglichkeit für Brivaracetam im Bereich von 50 mg/Tag – 200 mg/Tag vorliegen, allerdings scheint die Dosis-Wirkungsbeziehung im zugelassenen Bereich hinreichend flach zu sein, um Dosierungen sinnvoll zusammenfassen zu können.

Weitere Subgruppenanalysen

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden alle weiteren Ergebnisse der Subgruppenanalysen (bezüglich Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere/–stadium und Region) in Abschnitt 4.3.2.1.3.5 dargestellt und in Abschnitt 4.3.2.4 zusammengefasst.

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.

Der Nutzen von Brivaracetam gegenüber Placebo wird anhand der RCT N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für die in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Die Studien weisen insgesamt ähnliche Patientenpopulationen auf und erheben vergleichbar operationalisierte Endpunkte, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1. Die Ergebnisse lassen sich daher nach medizinischen und methodischen Gesichtspunkten durch eine Meta-Analyse zusammenfassend beschreiben.

Die Ableitung des Zusatznutzens von Brivaracetam erfolgt durch einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator “Placebo”. Der indirekte Vergleich ist in Abschnitt 4.3.2.1 beschrieben, der Zusatznutzen von Brivaracetam wird in Abschnitt 4.4.2 hergeleitet.

Die Studie N01358 schließt Patienten ein, die eine begleitende Behandlung mit Lacosamid oder Eslicarbazepin erhalten haben. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch eine gleichzeitige Behandlung mit Brivaracetam und einem der Vergleichswirkstoffe zu

vermeiden, wurden alle Patienten mit einer entsprechenden Behandlung in der Studie N01358 von der Analyse ausgeschlossen, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1. Es ergeben sich somit 3 betrachtete Patientenpopulationen: Patienten ohne begleitende Behandlung mit Lacosamid, Patienten ohne begleitende Behandlung mit Eslicarbazepin und Patienten ohne begleitende Behandlung mit Lacosamid oder Eslicarbazepin.

Im Folgenden wird nur auf die Ergebnisse der Meta-Analysen eingegangen, die Ergebnisse der Einzelstudien sind in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.4 dargestellt.

Anfallsfreiheit

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam** im Vergleich zu Placebo für die 3 betrachteten Populationen: ohne begleitende Behandlung mit Lacosamid (RR=4,59; 95%-KI [1,89; 11,18]; p=0,0008), Eslicarbazepin (RR=5,51; 95%-KI [2,28; 13,31]; p=0,0001), bzw. Lacosamid oder Eslicarbazepin (RR=4,61; 95%-KI [1,90; 11,23]; p=0,0008) (Tabelle 4-22).

50%-Responder-Rate

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam** im Vergleich zu Placebo für die 3 betrachteten Populationen: ohne begleitende Behandlung mit Lacosamid (RR=1,75; 95%-KI [1,45; 2,11]; p<0,0001), Eslicarbazepin (RR=1,73; 95%-KI [1,45; 2,08]; p<0,0001), bzw. Lacosamid oder Eslicarbazepin (RR=1,74; 95%-KI [1,45; 2,10]; p<0,0001) (Tabelle 4-25).

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ setzt sich aus den folgenden Variablen zusammen: „Schwerwiegende UE“, „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“, „UE-Rate“, und einzelne UE während der Behandlung.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der für die betrachteten Populationen **keine statistische Signifikanz** erreichte (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid RR=0,63; 95%-KI [0,38; 1,04]; p=0,0722; Eslicarbazepin RR=0,66; 95%-KI [0,38; 1,14]; p=0,1347; Lacosamid oder Eslicarbazepin RR=0,63; 95%-KI [0,38; 1,05]; p=0,0761) (Tabelle 4-28).

Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Placebo, der für die betrachteten Populationen **keine statistische Signifikanz** erreichte (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid

RR=1,56; 95%-KI [0,97; 2,49]; p=0,0656; Eslicarbazepin RR=1,54; 95%-KI [0,97; 2,44]; p=0,0677; Lacosamid oder Eslicarbazepin RR=1,50; 95%-KI [0,94; 2,41]; p=0,0920) (Tabelle 4-29).

UE-Rate

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „UE-Rate“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein **Unterschied zugunsten von Placebo**, der für die Populationen ohne begleitende Lacosamid-, sowie für die Population ohne begleitende Eslicarbazepin-Behandlung **statistische Signifikanz** erreichte (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid RR=1,08; 95%-KI [1,001; 1,16]; p=0,0484; Eslicarbazepin RR=1,08; 95%-KI [1,01; 1,16]; p=0,0328; Lacosamid oder Eslicarbazepin RR=1,08; 95%-KI [0,998; 1,16]; p=0,0551) (Tabelle 4-30). Die berechneten OR-Daten der Meta-Analysen ergaben bei einer homogenen Datenlage für die drei Populationen ebenfalls einen **statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Placebo** (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid OR=1,25; 95%-KI [1,02; 1,54]; p=0,0285; Eslicarbazepin OR=1,27; 95%-KI [1,04; 1,55]; p=0,0185; Lacosamid oder Eslicarbazepin OR=1,25; 95%-KI [1,02; 1,53]; p=0,0332).

Ataxie/abnormale Koordination

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Placebo, der für die betrachteten Populationen **keine statistische Signifikanz** erreichte (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid RR=1,63; 95%-KI [0,49; 5,40]; p=0,4250; Eslicarbazepin RR=1,63; 95%-KI [0,49; 5,40]; p=0,4255; Lacosamid oder Eslicarbazepin RR=1,63; 95%-KI [0,49; 5,42]; p=0,4213) (Tabelle 4-31).

Diplopie

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „Diplopie“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigten sich **keine statistische Signifikanz** zwischen Brivaracetam und Placebo für die betrachteten Populationen (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid RR=1,01; 95%-KI [0,34; 2,98]; p=0,9803; Eslicarbazepin RR=1,01; 95%-KI [0,34; 2,98]; p=0,9803; Lacosamid oder Eslicarbazepin RR=1,01; 95%-KI [0,35; 2,97]; p=0,9787) (Tabelle 4-32).

Erbrechen

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „Erbrechen“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Placebo, der für die betrachteten Populationen **keine statistische Signifikanz** erreichte (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid RR=1,33; 95%-KI [0,64; 2,73]; p=0,4455; Eslicarbazepin RR=1,39; 95%-KI [0,68; 2,87]; p=0,3662; Lacosamid oder Eslicarbazepin RR=1,33; 95%-KI [0,64; 2,74]; p=0,4433) (Tabelle 4-33).

Fatigue

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „Fatigue“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein **Unterschied zugunsten von Placebo**, der für die betrachteten Populationen **statistische Signifikanz** erreichte (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid RR=2,38; 95%-KI [1,48; 3,85]; p=0,0004; Eslicarbazepin RR=2,24; 95%-KI [1,44; 3,46]; p=0,0003; Lacosamid oder Eslicarbazepin RR=2,32; 95%-KI [1,44; 3,75]; p=0,0006) (Tabelle 4-34).

Kopfschmerzen

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der für die betrachteten Populationen **keine statistische Signifikanz** erreichte (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid RR=0,93; 95%-KI [0,70; 1,24]; p=0,6341; Eslicarbazepin RR=0,89; 95%-KI [0,68; 1,17]; p=0,4151; Lacosamid oder Eslicarbazepin RR=0,93; 95%-KI [0,70; 1,24]; p=0,6089) (Tabelle 4-35).

Schwindel

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „Schwindel“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein **Unterschied zugunsten von Placebo**, der für die betrachteten Populationen **statistische Signifikanz** erreichte (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid RR=1,68; 95%-KI [1,18; 2,41]; p=0,0043; Eslicarbazepin RR=1,68; 95%-KI [1,19; 2,38]; p=0,0034; Lacosamid oder Eslicarbazepin RR=1,66; 95%-KI [1,16; 2,37]; p=0,0058) (Tabelle 4-36).

Somnolenz

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „Somnolenz“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein **Unterschied zugunsten von Placebo**, der für die betrachteten Populationen **statistische Signifikanz** erreichte (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid RR=1,98; 95%-KI [1,42; 2,77]; p<0,0001; Eslicarbazepin RR=1,98; 95%-KI [1,43; 2,75]; p<0,0001; Lacosamid oder Eslicarbazepin RR=1,99; 95%-KI [1,41; 2,79]; p=0,0001) (Tabelle 4-37).

Übelkeit

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „Übelkeit“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigten sich **keine statistische Signifikanz** zwischen Brivaracetam und Placebo für die betrachteten Populationen (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid RR=0,93; 95%-KI [0,59; 1,47]; p=0,7680; Eslicarbazepin RR=1,03; 95%-KI [0,64; 1,67]; p=0,9025; Lacosamid oder Eslicarbazepin RR=0,94; 95%-KI [0,60; 1,47]; p=0,7748) (Tabelle 4-38).

Verschwommenes Sehen

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich

ein Unterschied zugunsten von Placebo, der für die betrachteten Populationen **keine statistische Signifikanz** erreichte (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid RR=2,31; 95%-KI [0,75; 7,09]; p=0,1432; Eslicarbazepin RR=2,31; 95%-KI [0,75; 7,09]; p=0,1434; Lacosamid oder Eslicarbazepin RR=2,32; 95%-KI [0,76; 7,12]; p=0,1415) (Tabelle 4-39).

Vertigo

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „Vertigo“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigten sich **keine statistische Signifikanz** zwischen Brivaracetam und Placebo für die betrachteten Populationen (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid RR=1,00; 95%-KI [0,51; 1,96]; p=0,9927; Eslicarbazepin RR=1,04; 95%-KI [0,55; 1,97]; p=0,8995; Lacosamid oder Eslicarbazepin RR=0,97; 95%-KI [0,49; 1,89]; p=0,9177) (Tabelle 4-40).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ setzt sich wie folgt zusammen: „Gesamtscore“, „Kognitive Funktion“, „Emotionales Wohlergehen“, „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“, „Energie/Erschöpfung“, „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“, „Effekte der Medikation“, „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Gesundheitsstatus“.

Gesamtscore QOLIE-31-P

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358 für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31-P“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der für die betrachteten Populationen **keine statistische Signifikanz** erreichte (ohne begleitende Behandlung mit: Lacosamid (Hedges‘ g=0,05; 95%-KI [-0,05; 0,16]; p=0,3441), Eslicarbazepin (Hedges‘ g=0,04; 95%-KI [-0,06; 0,14]; p=0,4315), bzw. Lacosamid oder Eslicarbazepin (Hedges‘ g=0,06; 95%-KI [-0,05; 0,16]; p=0,2886) (Tabelle 4-43).

QOLIE-31-P Subscore „Kognitive Funktion“

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM für den Subscore „Kognitive Funktion“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der für die betrachtete Population ohne begleitende Behandlung mit Lacosamid **keine statistische Signifikanz** erreichte (Hedges‘ g=0,03; 95%-KI [-0,08; 0,13]; p=0,6532) (Tabelle 4-44).

QOLIE-31-P Subscore „Emotionales Wohlergehen“

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Placebo, der für die betrachtete Population ohne begleitende Behandlung mit Lacosamid **keine statistische Signifikanz** erreichte (Hedges‘ g=-0,02; 95%-KI [-0,12; 0,09]; p=0,7247) (Tabelle 4-45).

QOLIE-31-P Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der für die betrachtete Population ohne begleitende Behandlung mit Lacosamid **keine statistische Signifikanz** erreichte (Hedges‘ g=0,05; 95%-KI [-0,08; 0,18]; p=0,4387) (Tabelle 4-46).

QOLIE-31-P Subscore „Energie/Erschöpfung“

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Placebo, der für die betrachtete Population ohne begleitende Behandlung mit Lacosamid **keine statistische Signifikanz** erreichte (Hedges‘ g=-0,04; 95%-KI [-0,15; 0,06]; p=0,4252) (Tabelle 4-47).

QOLIE-31-P Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ zeigte eine statistisch signifikant heterogene Datenlage (p<0,05). Aufgrund der statistisch signifikant heterogenen Datenlage und der damit verbundenen verringerten Ergebnissicherheit wird kein Zusatznutzen anhand dieses Vergleiches abgeleitet. Im Sinne einer vollständigen Dokumentation der Ergebnisse wird der indirekte Vergleich zum Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ im vorliegenden Dossier trotzdem dargestellt. Bei der Meta-Analyse zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der für die betrachtete Population ohne begleitende Behandlung mit Lacosamid **keine statistische Signifikanz** erreichte (Hedges‘ g=0,15; 95%-KI [-0,04; 0,34]; p=0,1176) (Tabelle 4-48).

QOLIE-31-P Subscore „Effekte der Medikation“

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM für den Subscore „Effekte der Medikation“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigten sich **keine statistische Signifikanz** zwischen den Behandlungsarmen Brivaracetam und Placebo für die betrachtete Population ohne begleitende Behandlung mit Lacosamid (Hedges‘ g=0,00; 95%-KI [-0,11; 0,10]; p=0,9385) (Tabelle 4-50).

QOLIE-31-P Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Es zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der für die betrachtete Population ohne begleitende Behandlung mit Lacosamid **keine statistische Signifikanz** erreichte (Hedges‘ g=0,06; 95%-KI [-0,09; 0,20]; p=0,4594) (Tabelle 4-51).

QOLIE-31-P Item „Gesundheitsstatus“

Eine Meta-Analyse der Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM für das Item „Gesundheitsstatus“ wies eine homogene Datenlage auf. Es zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Placebo, der für die betrachtete Population ohne begleitende Behandlung mit Lacosamid **keine statistische Signifikanz** erreichte (Hedges‘ g=0,03; 95%-KI [-0,07; 0,14]; p=0,5311) (Tabelle 4-53).

Subgruppenanalysen

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden alle Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.2.1.3.5 dargestellt und in Abschnitt 4.3.2.4 zusammengefasst.

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, 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“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Aus formalen Gründen wird die Informationsbeschaffung für das zbAM an dieser Stelle noch einmal dokumentiert. Eine identische Darstellung findet sich in Abschnitt 4.3.1.1.

UCB Pharma S.A. ist Zulassungsinhaber von Brivaracetam und Lacosamid. In Tabelle 4-55 werden daher sowohl Studien zum zbAM, als auch zum Vergleichswirkstoff Lacosamid dargestellt.

Tabelle 4-55: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Brivaracetam					
N01114	ja	ja	abgeschlossen	18 Wochen	Brivaracetam 50 mg/Tag, oral Brivaracetam 150 mg/Tag, oral Placebo
N01193	ja	ja	abgeschlossen	13 Wochen	Brivaracetam 5 mg/Tag, oral Brivaracetam 20 mg/Tag, oral Brivaracetam 50 mg/Tag, oral Placebo
N01252	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Brivaracetam 20 mg/Tag, oral Brivaracetam 50 mg/Tag, oral Brivaracetam 100 mg/Tag, oral Placebo
N01253	ja	ja	abgeschlossen	23 Wochen	Brivaracetam 5 mg/Tag, oral Brivaracetam 20 mg/Tag, oral Brivaracetam 50 mg/Tag, oral Placebo
N01254	ja	ja	abgeschlossen	25 Wochen	Brivaracetam 20 mg/Tag, oral mit möglicher Dosissteigerung auf 50 mg/Tag, 100 mg/Tag oder 150 mg/Tag, oral Placebo
N01358	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Brivaracetam 100 mg/Tag, oral Brivaracetam 200 mg/Tag, oral Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nicht berücksichtigte Studien zu Brivaracetam					
N01258	nein	ja	abgeschlossen	61 Tage	Brivaracetam 200 mg/Tag, Bolus Brivaracetam 200 mg/Tag, iv Brivaracetam 200 mg/Tag, oral Placebo
Lacosamid					
SP667	ja[a]	ja[b]	abgeschlossen	29 Wochen	Lacosamid 200 mg/Tag Lacosamid 400 mg/Tag Lacosamid 600 mg/Tag Placebo
SP754	ja[a]	ja[b]	abgeschlossen	29 Wochen	Lacosamid 400 mg/Tag Lacosamid 600 mg/Tag Placebo
SP755	ja[a]	ja[b]	abgeschlossen	26 Wochen	Lacosamid 200 mg/Tag Lacosamid 400 mg/Tag Placebo
EP0008	ja[a]	ja	abgeschlossen	27 Wochen	Lacosamid 200 mg/Tag Lacosamid 400 mg/Tag Placebo

a: die Studien SP667, SP754, SP755 und EP0008 sind Zulassungsstudien für den Wirkstoff Lacosamid

b: Sponsor der Studien SP667, SP754 und SP755 war UCB Biosciences GmbH, vormals firmierend unter Schwarz Biosciences GmbH

iv: intravenös

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-55 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus in Tabelle 4-55 ist für Brivaracetam zum 28.12.2015 und für Lacosamid zum 18.12.2015 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-55genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<tr><th>Studien-bezeichnung</th><th>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</th></tr>
<tr><td>N01258</td><td>
Die Studie N01258 besitzt eine andere Zielsetzung als alle anderen eingeschlossenen Studien (UCB BIOSCIENCES Inc., 2013). Über 4,5 Tage wurden parallel eine unverblindete iv- und eine Bolus-Gabe untersucht (jeweils 15 bzw. 2 Minuten). Als „run-in“-Periode erfolgte eine verblindete und Placebo-kontrollierte Verum-Gabe über 7 Tage (200 mg/Tag Brivaracetam). Das Design der Studie ist nicht auf Wirksamkeit ausgelegt. Stattdessen ist eine pharmakologische Zielsetzung festzustellen.
Die zugrundeliegende Indikation umschließt Patienten mit primär generalisierten und fokalen Anfällen und ist somit allgemeiner als die Zielpopulation dieses Dossiers.
Da in der Studie N01258 keine Wirksamkeit überprüft wurde, stehen keine Wirksamkeitsparameter für einen Placebo-Vergleich zur Verfügung. Lebensqualitätsdaten wurden nur zur Baseline erhoben. Die UE-Raten sind aufgrund der kurzen Beobachtungszeit von 7 Tagen wesentlich niedriger als bei allen anderen Studien (siehe Tab. 9.3.3 der Auswertung) und deshalb nicht vergleichbar mit den Resultaten der eingeschlossenen Vergleichsstudien. Nur ein Patient brach in der ersten Woche wegen eines UE ab (unter Placebo, siehe Flowchart S. 68 des klinischen Berichtes). Dabei lag eine Begleitmedikation sowohl mit Lacosamid als auch mit Eslicarbazepin vor, so dass dieser Patient aus den Vergleichen mit Lacosamid und Eslicarbazepin herausfallen würde. Es traten keine Schwerwiegenden UE auf. Von den in diesem Dossier betrachteten UE wurden die folgenden Ereignisse mit ihren entsprechenden Inzidenzen beobachtet:

Tabelle 4-57: Inzidenz von UE der Studie N01258 (1. Behandlungswoche, siehe auch Tab. 9.3.3 der Auswertung für n=105)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">fokale Anfälle + primär generalisierte Anfälle (n=105)</th><th colspan="2">fokale Anfälle (n=85)[a]</th></tr>
<tr><th></th><th>PBO</th><th>BRV</th><th>PBO</th><th>BRV</th></tr>
<tr><th></th><th>N=52</th><th>N=53</th><th>N=40</th><th>N=45</th></tr>
<tr><td>Erbrechen</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Schwindel</td><td>2</td><td>5</td><td>1</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Somnolenz</td><td>4</td><td>6</td><td>3</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Übelkeit</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Vertigo</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td></tr>
</table>
a: Siehe (UCB Pharma GmbH, 2015e).
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Studien-bezeichnung</th><th>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</th></tr>
<tr><td></td><td>Tabelle 4-58: Inzidenz von UE der Studie N01258 (1. Behandlungswoche, gemäß Tab. 9.3.3 der Auswertung) – Population fokale Anfälle (n=65 für Patienten ohne LCM, n=82 für Patienten ohne ESL, und n=63 für Patienten ohne LCM und ohne ESL)[a]
<table>
<tr><th></th><th>PBO ohne LCM Patienten[a]</th><th>BRV ohne LCM Patienten[a]</th><th>PBO ohne ESL Patienten[a]</th><th>BRV ohne ESL Patienten[a]</th><th>PBO ohne LCM und ESL Pat.[a]</th><th>BRV ohne LCM und ESL Pat.[a]</th></tr>
<tr><td></td><td>N = 28</td><td>N = 37</td><td>N = 38</td><td>N = 44</td><td>N = 27</td><td>N = 36</td></tr>
<tr><td>Erbrechen</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Schwindel</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>5</td><td>1</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Somnolenz</td><td>1</td><td>5</td><td>2</td><td>5</td><td>1</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Übelkeit</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Vertigo</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr>
</table>
a: Siehe (UCB Pharma GmbH, 2015e).

Zu den UE „Ataxie/abnormale Koordination“, „Diplopie“, „Kopfschmerzen“ und „Verschwommenes Sehen“ lagen für die erste Woche der verblindeten Tablettengabe keine Beobachtungen vor.</td></tr>
<tr><td colspan="2">BRV: Brivaracetam; ESL: Eslicarbazepin; iv: intravenös; LCM: Lacosamid; N: Anzahl Patienten in dieser Gruppierung; n: Gesamtanzahl Patienten; PBO: Placebo; UE: Unerwünschtes Ereignis</td></tr>
</table>

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. 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 Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Studien zu Brivaracetam

Da für den Vergleich mit der zVT keine direkt vergleichenden Studien identifiziert wurden, wurde die umfassende bibliografische Literaturrecherche zusätzlich nach Studien selektiert, die für indirekte Vergleiche mit Lacosamid und Eslicarbazepin herangezogen werden können (s. Abschnitt 4.3.1.1.2, der hier aus formalen Gründen erneut dargestellt wird).

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 16.12.2015 nach randomisierten kontrollierten Studien zu Brivaracetam ergab insgesamt 140 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 32 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 108 Publikationen wurden von 2 Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 101 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 7 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Dies führte zum begründeten Ausschluss von 2 Publikationen (Abbildung 2, Anhang 4-C). Die bibliografische Literaturrecherche ergab somit 5 relevante Publikationen für 5 Studien mit Brivaracetam gegen Placebo:

- Studie N01114 (Van Paesschen et al., 2013)
- Studie N01193 (French et al., 2010)
- Studie N01252 (Ryvlin et al., 2013)
- Studie N01253 (Biton et al., 2013)
- Studie N01254 (Kwan et al., 2014)

Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Lacosamid

Um RCT zu identifizieren, die einen indirekten Vergleich von Brivaracetam mit Lacosamid über den Brückenkomparator “Placebo” ermöglichen, wurde am 16.12.2015 eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (siehe Anhang 4-A). Diese ergab 514 Treffer, von denen 83 als Duplikate identifiziert und verworfen wurden. Die verbleibenden 431 Treffer wurden anschließend gemäß der in Tabelle 4-5 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von 2 Personen unabhängig voneinander zunächst anhand von Titel/Abstract hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. 426 Publikationen konnten in diesem Schritt als nicht relevant ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 5 Publikationen wurden im Anschluss ebenfalls von 2 Personen unabhängig voneinander anhand des Volltextes evaluiert und 2 davon aufgrund der präspezifizierten Kriterien ausgeschlossen. Die

bibliografische Literaturrecherche ergab somit 3 relevante Publikationen für 3 Studien mit Lacosamid gegen Placebo:

- Ben-Menachem et al. (2007)
- Chung et al. (2010)
- Halasz et al. (2009)

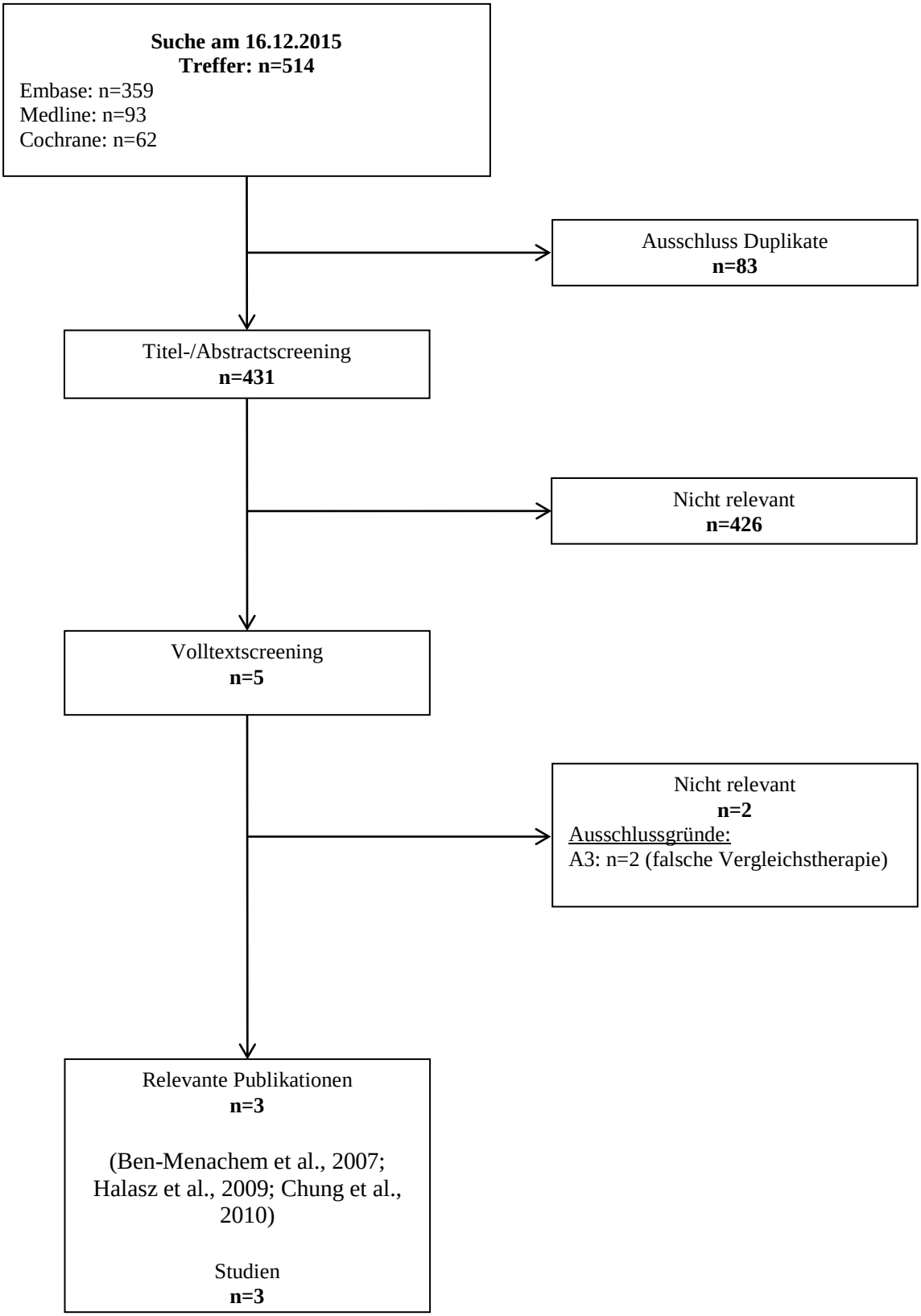


Abbildung 62: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid

Eslicarbazepin

Um RCT zu identifizieren, die einen indirekten Vergleich von Brivaracetam mit Eslicarbazepin über den Brückenkomparator "Placebo" ermöglichen, wurde am 16.12.2015 eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (siehe Anhang 4-A). Diese ergab 320 Treffer, von denen 43 als Duplikate identifiziert und verworfen wurden. Die verbleibenden 277 Treffer wurden anschließend gemäß der in Tabelle 4-5 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von 2 Personen unabhängig voneinander zunächst anhand von Titel/Abstract hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. 267 Publikationen konnten in diesem Schritt als nicht relevant ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 10 Publikationen wurden im Anschluss ebenfalls von 2 Personen unabhängig voneinander anhand des Volltextes evaluiert und 5 davon aufgrund der in Tabelle 4-5 spezifizierten Kriterien ausgeschlossen. Die bibliografische Literaturrecherche ergab somit 5 relevante Publikationen für 5 Studien mit Eslicarbazepin gegen Placebo:

- Ben-Menachem et al. (2010)
- Elger et al. (2007)
- Elger et al. (2009)
- Gil-Nagel et al. (2009)
- Sperling et al. (2015)

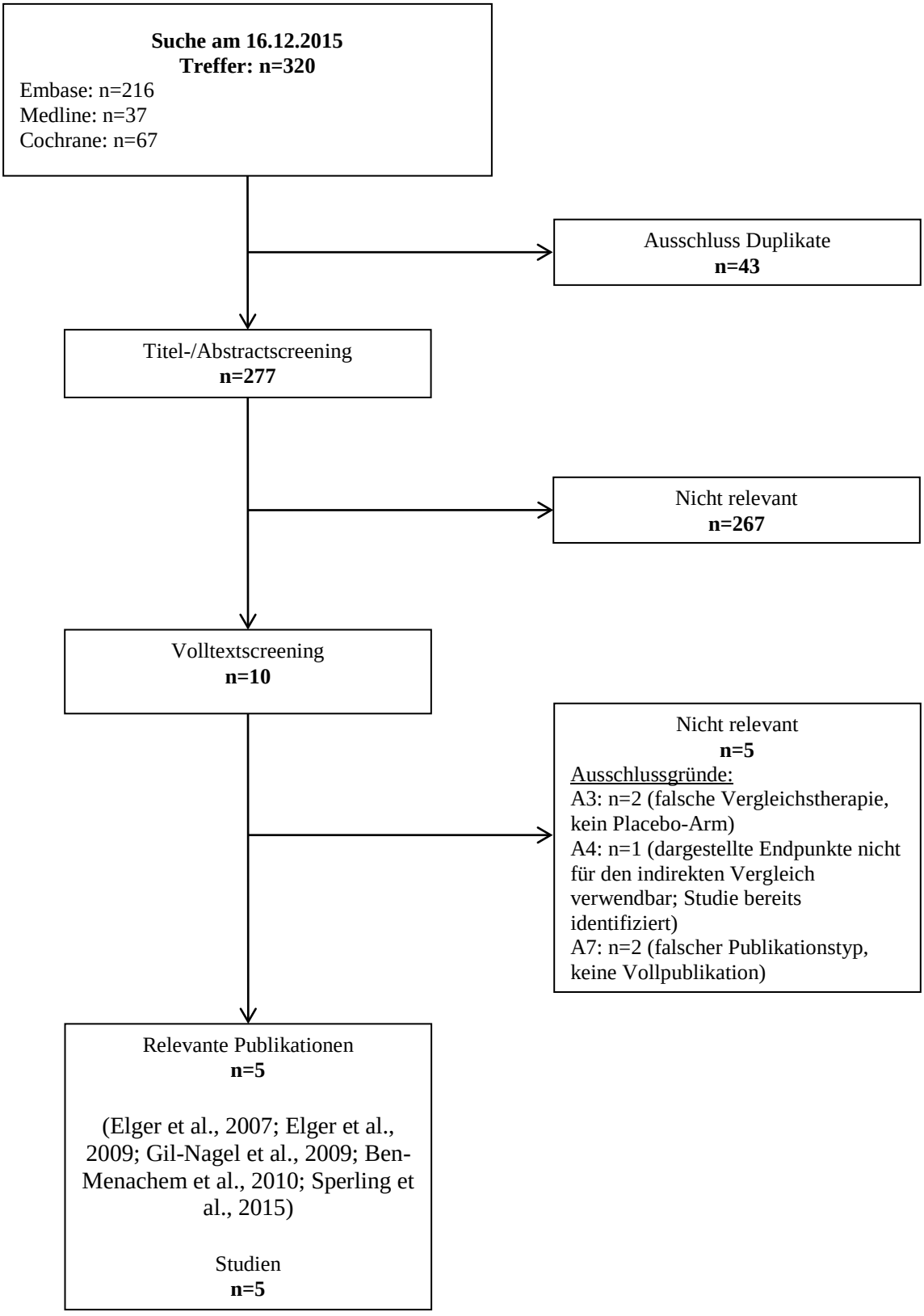


Abbildung 63: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin

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 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[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.

Da keine ausreichende Evidenz für einen direkten Vergleich für Brivaracetam mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnte, wurden Studienregistersuchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen oder laufenden Studien, die das zbAM oder einen der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin im Vergleich zu Placebo untersuchen und einen indirekten Vergleich erlauben, durchgeführt.

Die detaillierten Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Suche erfolgt entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund.

Tabelle 4-59: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Brivaracetam				
N01114	Clinicaltrials.gov [NCT00175929] (ClinicalTrials.gov, 2015a) WHO-ICTRP [EUCTR2004-001856-35-FI] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2012c) EU-CTR [EUCTR2004-001856-35] (EU Clinical Trials Register, 2004b)	ja	ja (Van Paesschen et al., 2013)	abgeschlossen
N01193	Clinicaltrials.gov [NCT00175825] (ClinicalTrials.gov, 2012) WHO-ICTRP [NCT00175825] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015a)	ja	ja (French et al., 2010)	abgeschlossen
N01252	Clinicaltrials.gov [NCT00490035] (ClinicalTrials.gov, 2015e) WHO-ICTRP [EUCTR2006-006344-59-BE] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2014) EU-CTR [EUCTR2006-006344-59] (EU Clinical Trials Register, 2007b) PharmNet.Bund [2006-006344-59]	ja	ja (Ryvlin et al., 2013)	abgeschlossen

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
	(PharmNet.Bund, 2006a)			
N01253	Clinicaltrials.gov [NCT00464269] (ClinicalTrials.gov, 2015c) WHO-ICTRP [NCT00464269] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015g) EU-CTR [EUCTR2006-006345-14] (EU Clinical Trials Register, 2015)	ja	ja (Biton et al., 2013)	abgeschlossen
N01254	Clinicaltrials.gov [NCT00504881] (ClinicalTrials.gov, 2015b) WHO-ICTRP [EUCTR2006-006346-34-BE] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2012a) EU-CTR [EUCTR2006-006346-34] (EU Clinical Trials Register, 2007a) PharmNet.Bund [2006-006346-34] (PharmNet.Bund, 2006b)	ja	ja (Kwan et al., 2014)	abgeschlossen
N01358	Clinicaltrials.gov [NCT01261325] (ClinicalTrials.gov, 2015d) WHO-ICTRP [EUCTR2010-019361-28-BE] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015e)	ja	nein	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	EU-CTR [EUCTR2010-019361-28] (EU Clinical Trials Register, 2010) PharmNet.Bund [2010-019361-28] (PharmNet.Bund, 2010)			
Lacosamid				
SP667	Keine Identifikationsorte	ja	ja (Ben-Menachem et al., 2007)	abgeschlossen
SP754	Clinicaltrials.gov [NCT00136019] (ClinicalTrials.gov, 2010a) WHO-ICTRP [NCT00136019] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015d)	ja	ja (Chung et al., 2010)	abgeschlossen
SP755	Clinicaltrials.gov [NCT00220415] (ClinicalTrials.gov, 2010b)	ja	ja (Halasz et al., 2009)	abgeschlossen
EP0008	Clinicaltrials.gov [NCT01710657] (ClinicalTrials.gov, 2015j) WHO-ICTRP [NCT01710657] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015c) EU-CTR [EUCTR2014-003622-41] (EU Clinical Trials Register, 2014)	ja	nein	abgeschlossen
Eslicarbazepin				
BIA-2093-201	Clinicaltrials.gov [NCT02170077] (ClinicalTrials.gov, 2014b)	nein	ja (Elger et al., 2007)	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	WHO-ICTRP [NCT02170077] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015b)			
BIA-2093-301	Clinicaltrials.gov [NCT00957684] (ClinicalTrials.gov, 2014a) WHO-ICTRP [NCT00957684] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015f)	nein	ja (Elger et al., 2009)	abgeschlossen
BIA-2093-302	Clinicaltrials.gov [NCT00957047] (ClinicalTrials.gov, 2014c) WHO-ICTRP [NCT00957047] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015h) EU-CTR [EUCTR2004-000483-27] (EU Clinical Trials Register, 2004a)	nein	ja (Ben-Menachem et al., 2010)	abgeschlossen
BIA-2093-303	Clinicaltrials.gov [NCT00957372] (ClinicalTrials.gov, 2014d) WHO ICTRP [NCT00957372] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015i)	nein	ja (Gil-Nagel et al., 2009)	abgeschlossen
BIA-2093-304	Clinicaltrials.gov [NCT00988429] (ClinicalTrials.gov, 2015g) WHO-ICTRP [EUCTR2008-002455-25-	nein	ja (Sperling et al., 2015)	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	FR] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2012b) EU-CTR [EUCTR2008-002455-25] (EU Clinical Trials Register, 2008)			
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register, WHO-ICTRP: World Health Organization-International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-59 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregistersuchen für Brivaracetam bei clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP und PharmNet.Bund wurden am 28.12.2015 durchgeführt.

Die Studienregistersuchen für Lacosamid bei clinicaltrials.gov, sowie im WHO-ICTRP und EU-CTR wurden am 18.12.2015 durchgeführt. Die Studienregistersuche für Lacosamid bei PharmNet.Bund wurde am 21.12.2015 durchgeführt.

Die Studienregistersuchen für Eslicarbazepin bei clinicaltrials.gov und PharmNet.Bund sowie im WHO-ICTRP und EU-CTR wurden am 17.12.2015 durchgeführt.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. 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 4-60: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie		verfügbare Quellen[a]		
	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Brivaracetam					
Placebo-kontrolliert					
N01114	ja	nein	ja (UCB Pharma SA, 2007)	ja Clinicaltrials.gov [NCT00175929] (ClinicalTrials.gov, 2015a) WHO-ICTRP [EUCTR2004-001856-35-FI] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2012c) EU-CTR [EUCTR2004-001856-35] (EU Clinical Trials Register, 2004b)	ja (Van Paesschen et al., 2013)
N01193	ja	nein	ja (UCB Inc., 2008)	ja Clinicaltrials.gov [NCT00175825] (ClinicalTrials.gov, 2012) WHO-ICTRP [NCT00175825] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015a)	ja (French et al., 2010)
N01252	ja	nein	ja (UCB Pharma SA, 2010)	ja Clinicaltrials.gov [NCT00490035] (ClinicalTrials.gov, 2015e)	ja (Ryvlin et al., 2013)

Studie	Studienkategorie		verfügbare Quellen[a]		
	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
				WHO-ICTRP [EUCTR2006-006344-59-BE] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2014) EU-CTR [EUCTR2006-006344-59] (EU Clinical Trials Register, 2007b) PharmNet.Bund [2006-006344-59] (PharmNet.Bund, 2006a)	
N01253	ja	nein	ja (UCB Inc., 2011)	ja Clinicaltrials.gov [NCT00464269] (ClinicalTrials.gov, 2015c) WHO-ICTRP [NCT00464269] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015g) EU-CTR [EUCTR2006-006345-14] (EU Clinical Trials Register, 2015)	ja (Biton et al., 2013)
N01254	ja	nein	ja (UCB Pharma S.A., 2010)	ja Clinicaltrials.gov [NCT00504881] (ClinicalTrials.gov, 2015b)	ja (Kwan et al., 2014)

Studie	Studienkategorie		verfügbare Quellen[a]		
	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
				WHO-ICTRP [EUCTR2006-006346-34-BE] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2012a) EU-CTR [EUCTR2006-006346-34] (EU Clinical Trials Register, 2007a) PharmNet.Bund [2006-006346-34] (PharmNet.Bund, 2006b)	
N01358	ja	nein	ja (UCB BIOSCIENCES Inc., 2014)	ja Clinicaltrials.gov [NCT01261325] (ClinicalTrials.gov, 2015d) WHO-ICTRP [EUCTR2010-019361-28-BE] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015e) EU-CTR [EUCTR2010-019361-28] (EU Clinical Trials Register, 2010) PharmNet.Bund [2010-019361-28] (PharmNet.Bund, 2010)	ja (Klein et al., 2015)

Studie	Studienkategorie		verfügbare Quellen[a]		
	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Lacosamid					
Placebo-kontrolliert					
SP667	ja	nein	ja (SCHWARZ BIOSCIENCES Inc., 2005)	nein	ja (Ben-Menachem et al., 2007)
SP754	ja	nein	ja (SCHWARZ BIOSCIENCES Inc., 2007)	ja Clinicaltrials.gov [NCT00136019] (ClinicalTrials.gov, 2010a) WHO-ICTRP [NCT00136019] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015d)	ja (Chung et al., 2010)
SP755	ja	nein	ja (SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH, 2006)	ja Clinicaltrials.gov [NCT00220415] (ClinicalTrials.gov, 2010b)	ja (Halasz et al., 2009)
EP0008	ja	nein	ja (UCB Pharma SA, 2015)	ja Clinicaltrials.gov [NCT01710657] (ClinicalTrials.gov, 2015j) WHO-ICTRP [NCT01710657] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015c) EU-CTR [EUCTR2014-003622-41] (EU Clinical Trials	nein

Studie	Studienkategorie		verfügbare Quellen[a]		
	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
				Register, 2014)	
Eslicarbazepin					
Placebo-kontrolliert					
BIA-2093-201	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov [NCT02170077] (ClinicalTrials.gov, 2014b) WHO-ICTRP [NCT02170077] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015b)	ja (Elger et al., 2007)
BIA-2093-301	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov [NCT00957684] (ClinicalTrials.gov, 2014a) WHO-ICTRP [NCT00957684] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015f)	ja (Elger et al., 2009)
BIA-2093-302	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov [NCT00957047] (ClinicalTrials.gov, 2014c) WHO-ICTRP [NCT00957047] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015h)	ja (Ben-Menachem et al., 2010)

Studie	Studienkategorie		verfügbare Quellen[a]		
	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
				EU-CTR [EUCTR2004-000483-27][b] (EU Clinical Trials Register, 2004a)	
BIA-2093-303	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov [NCT00957372] (ClinicalTrials.gov, 2014d) WHO-ICTRP [NCT00957372] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015i)	ja (Gil-Nagel et al., 2009)
BIA-2093-304	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov [NCT00988429] (ClinicalTrials.gov, 2015g) WHO-ICTRP [EUCTR2008-002455-25-FR] (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2012b) EU-CTR [EUCTR2008-002455-25] (EU Clinical Trials Register, 2008)	ja (Sperling et al., 2015)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte

Studie	Studienkategorie		verfügbare Quellen[a]		
	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Die Publikation wurde in internen Datenbanken von UCB Pharma GmbH identifiziert. EU-CTR: EU Clinical Trials Register, WHO-ICTRP: World Health Organization-International Clinical Trials Registry Platform					

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 Studiendesign und Studienpopulation

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-E zu hinterlegen.

An dieser Stelle werden die Studien zu den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin beschrieben. Eine Beschreibung des Studiendesigns und der Studienpopulation der Studien zu Brivaracetam findet sich im Abschnitt 4.3.1.2.1, in Tabelle 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15, sowie in Anhang 4-E.

Tabelle 4-61: 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**
Lacosamid						
SP667	RCT, doppelblind, parallel, Phase IIb, verschiedene Dosierungen	Epilepsiepatienten (18-65 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Lacosamid 200 mg/Tag (n=107) Lacosamid 400 mg/Tag (n=108) Lacosamid 600 mg/Tag (n=106) Placebo (n=97)	Baseline: 8 Wochen Auftitrationsphase: 6 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen (Behandlungsphase =Auftitrationsphase + Erhaltungsphase) anschließend entweder Abtitration über 3 Wochen oder Übergang in offene, unkontrollierte Langzeitstudie SP615	Europa (Deutschland, Ungarn, Litauen, Polen, Schweden, Schweiz, UK) USA 2/2002-5/2004	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Reduktion der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von ≥50% von Baseline zu Erhaltungsphase <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Reduktion der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase - Responder-Rate von ≥50% von Baseline zu Behandlungsphase - Responder-Rate von ≥75% von Baseline zu Erhaltungsphase - Responder-Rate von ≥75% von Baseline zu Behandlungsphase - Änderung der Anfallshäufigkeit von Baseline zu Erhaltungsphase differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer

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**
						Generalisierung) - Änderung der Anfallshäufigkeit von Baseline zu Behandlungsphase differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten während der Erhaltungsphase - Prozentualer Anteil anfallsfreier Tage während der Erhaltungsphase - Clinical Global Impression of Change (CGIC) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOLIE-31) - Pharmakokinetische und Pharmakodynamische Parameter von Lacosamid - Unerwünschte Ereignisse - Labortests, EKG, physische und neurologische Untersuchungen, Vitalzeichen
SP754	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, verschiedene Dosierungen	Epilepsiepatienten (16-70 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Lacosamid 400 mg/Tag (n=204) Lacosamid 600 mg/Tag (n=97) Placebo (n=104)	Baseline: 8 Wochen Auftitrationsphase: 6 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	USA 3/2004-8/2006	<u>Primäre Endpunkte:</u> - Änderung der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu

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**
				(Behandlungsphase =Auftitrationsphase + Erhaltungsphase) anschließend entweder Abtitration über 3 Wochen oder zwei-wöchige Konversionsphase und Übergang in offene, unkontrollierte Extensionsstudie		Erhaltungsphase - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Änderung der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50% pro 4-wöchigem Zeitraum) - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥25% bis <50%, 50% bis <75%, oder ≥75% pro 4-wöchigem Zeitraum) - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥25% bis <50%, 50% bis <75%, oder ≥75% pro 4-wöchigem Zeitraum)

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**
						- Responder-Rate ohne Änderung der Anfallsfrequenz (zwischen <25% Reduktion und <25% Anstieg) und Responder-Rate mit ≥25% Anstieg der Anfallsfrequenz von Baseline zu Erhaltungsphase - Responder-Rate ohne Änderung der Anfallsfrequenz (zwischen <25% Reduktion und <25% Anstieg) und Responder-Rate mit ≥25% Anstieg der Anfallsfrequenz von Baseline zu Behandlungsphase - Prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase - Prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase - Anteil der Patienten mit wiederauftretenden Anfällen (Anstieg der Anfallsfrequenz von ≥100% pro 4-wöchigem Zeitraum) von Baseline zu

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**
						Abtitrationsphase - Änderung der Anfallsfrequenz von Baseline zu Erhaltungsphase pro 4-wöchigem Zeitraum differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - Änderung der Anfallsfrequenz von Baseline zu Behandlungsphase pro 4-wöchigem Zeitraum differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50% pro 4-wöchigem Zeitraum, differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50%

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**
						pro 4-wöchigem Zeitraum, differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten während der Erhaltungsphase - Prozentualer Anteil anfallsfreier Tage während der Erhaltungsphase - Clinical Global Impression of Change (CGIC) und Patient's Global Impression of Change (PGIC) am Ende der Erhaltungsphase - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOLIE-31) - Änderung der Schwere der Anfälle von Baseline zu Ende der Erhaltungsphase - Änderung der mittleren täglichen verlorenen Zeit und mittleren täglichen Betreuungszeit - Medizinischer Einschätzung für epileptische Operation oder VNS-Eignung - Pharmakokinetische und Pharmakodynamische Parameter von Lacosamid

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**
						- Unerwünschte Ereignisse (UE, Studienabbrüche) - Labortests, EKG, physische und neurologische Untersuchungen, Vitalzeichen, Körpergewicht
SP755	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, verschiedene Dosierungen	Epilepsiepatienten (16-70 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Lacosamid 200 mg/Tag (n=163) Lacosamid 400 mg/Tag (n=159) Placebo (n=163)	Baseline: 8 Wochen Auftitrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen (Behandlungsphase =Auftitrationsphase + Erhaltungsphase) anschließend entweder Abtitration über 2 Wochen oder zwei-wöchiger Übergang in eine offene, unkontrollierte Extensionsstudie	Australien Europa (Kroatien, Tschechische Republik, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Litauen, Polen, Russland, Spanien, Schweden, UK) 6/2004-1/2006	<u>Primäre Endpunkte:</u> - Änderung der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥50%) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Änderung der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50% pro 4-wöchigem Zeitraum) - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase (Reduktion

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						der Anfallsfrequenz von ≥25% bis <50%, 50% bis <75%, oder ≥75% pro 4-wöchigem Zeitraum) - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥25% bis <50%, 50% bis <75%, oder ≥75% pro 4-wöchigem Zeitraum) - Responder-Rate ohne Änderung der Anfallsfrequenz (zwischen <25% Reduktion und <25% Anstieg) und Responder-Rate mit ≥25% Anstieg der Anfallsfrequenz von Baseline zu Erhaltungsphase - Responder-Rate ohne Änderung der Anfallsfrequenz (zwischen <25% Reduktion und <25% Anstieg) und Responder-Rate mit ≥25% Anstieg der Anfallsfrequenz von Baseline zu Behandlungsphase - Prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu

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**
						Erhaltungsphase - Prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase - Anteil der Patienten mit wiederauftretenden Anfällen (Anstieg der Anfallsfrequenz von ≥100% pro 4-wöchigem Zeitraum) von Baseline zu Abtitrationsphase - Prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - Prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von

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**
						Baseline zu Erhaltungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50% pro 4-wöchigem Zeitraum, differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50% pro 4-wöchigem Zeitraum, differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - Prozentualer Anteil anfallsfreier Tage während der Erhaltungsphase - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten während der Erhaltungsphase - Clinical Global Impression of Change (CGIC) und Patient's Global Impression of Change (PGIC) am Ende der Erhaltungsphase - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOLIE-31)

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**
						- Änderung der Schwere der Anfälle von Baseline zu Ende der Erhaltungsphase - Änderung der mittleren täglichen verlorenen Zeit und mittleren täglichen Betreuungszeit - Medizinischer Einschätzung für epileptische Operation oder VNS-Eignung - Pharmakokinetische und Pharmakodynamische Parameter von Lacosamid - Unerwünschte Ereignisse (UE, Studienabbrüche) - Labortests, EKG, physische und neurologische Untersuchungen, Vitalzeichen, Körpergewicht
EP0008	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, verschiedene Dosierungen	Epilepsiepatienten (16-70 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Lacosamid 200 mg/Tag (n=183) Lacosamid 400 mg/Tag (n=181) Placebo (n=184)	Baseline: 8 Wochen Auftitrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen (Behandlungsphase =Auftitrationsphase + Erhaltungsphase) anschließend entweder Abtitration über 3 Wochen oder 2-wöchiger Übergang in die offene,	China, Japan 9/2012-8/2014	<u>Primäre Endpunkte:</u> Änderung der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥50%) - Prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz pro 4-

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
				unkontrollierte Extensionsstudie EP0009,		wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase - Änderung und prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50% pro 4-wöchigem Zeitraum) - Prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase mit Reduktion der Anfallsfrequenz (≥25% bis <50%, 50% bis <75%, oder ≥75%), keiner Änderung (zwischen <25% Reduktion und <25% Anstieg), oder ≥25% Anstieg pro 4-wöchigem Zeitraum) - Responder-Rate bei fokalen

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**
						Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase mit Reduktion der Anfallsfrequenz (≥25% bis <50%, 50% bis <75%, oder ≥75%), keiner Änderung (zwischen <25% Reduktion und <25% Anstieg), oder ≥25% Anstieg pro 4-wöchigem Zeitraum) - Anteil der Patienten mit wiederauftretenden Anfällen (Anstieg der Anfallsfrequenz von ≥100% pro 4-wöchigem Zeitraum) von Baseline zu Abtitrationsphase - Prozentualer Anteil anfallsfreier Tage während der Erhaltungsphase - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten während der Erhaltungsphase - Pharmakokinetik (Plasmalevel Lacosamid) - Unerwünschte Ereignisse (UE, Studienabbrüche) - Labortests, EKG, physische und neurologische Untersuchungen, Vitalzeichen, Körpergewicht

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**
Eslicarbazepin						
BIA-2093-201	RCT, doppelblind, parallel, Phase II	Epilepsiepatienten (18-65 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	ESL QD (n=50): 1x täglich Eslicarbazepin mit Startdosis 400 mg/Tag und Auftitration auf 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag alle 4 Wochen ESL BID (n=47): 2x täglich Eslicarbazepin mit Startdosis 400 mg/Tag und Auftitration auf 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag alle 4 Wochen) Placebo (n=47)	Baseline: 8 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen Abtitration (tapering off): 4 Wochen	Europa (Kroatien, Tschechische Republik, Deutschland, Litauen und Polen) 4/2002 – 11/2002	<u>Primärer Endpunkt:</u> Responder-Rate bei fokalen Anfällen während der 12-wöchigen Behandlungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥50%) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Reduktion der Anfallshäufigkeit der drei 4-wöchigen Perioden im Vergleich zur Baseline - Anzahl anfallsfreie Patienten während der Behandlungsphase - Pharmakokinetik (Plasmalevel Eslicarbazepin) - Unerwünschte Ereignisse (UE, Studienabbrüche) Vitalzeichen, EKG
BIA-2093-301	RCT, doppelblind, Phase-III, verschiedene Dosierungen	Epilepsiepatienten (≥ 18 Jahre) mit einfach oder komplex fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Eslicarbazepin 400 mg/Tag (n=100) Eslicarbazepin 800 mg/Tag (n=98) Eslicarbazepin 1200 mg/Tag (n=102)	Baseline: 8 Wochen Auftitrationsphase: 2 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen Abtitration (tapering off):	Europa (Österreich, Kroatien, Tschechische Republik, Deutschland, Ungarn,	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anfallsfrequenz pro 4 Wochen während der 12-wöchigen Behandlungsphase <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - 50%-Responder-Rate bei

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**
			Placebo (n=102)	4 Wochen	Litauen, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz und Ukraine) 7/2004 – 11/2005	fokalen Anfällen (Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥50%) - Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baseline - Anzahl der Tage mit Anfällen - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten - Anteil Patienten mit ≥25% Verschlimmerung der Anfallsfrequenz - Unerwünschte Ereignisse (UE, Studienabbrüche) - Labortests, EKG, Vitalzeichen, Körpergewicht - Pharmakokinetik (Plasmalevel Eslicarbazepin)
BIA-2093-302	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, verschiedene Dosierungen	Epilepsiepatienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Eslicarbazepin 400 mg/Tag (n=96) Eslicarbazepin 800 mg/Tag (n=101) Eslicarbazepin 1200 mg/Tag (n=98) Placebo (n=100)	Baseline: 8 Wochen Auftitrationsphase (nur für Eslicarbazepin 1200 mg/Tag-Grupp): 2 Wochen Erhaltungsphase: 14 Wochen (12 Wochen für Eslicarbazepin 1200 mg/Tag-Gruppe) Nach Beendigung der 14-wöchigen	Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Niederlande, Portugal, Rumänien, Südafrika, Spanien,	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Anfallsfrequenz pro 4 Wochen während der 14-wöchigen Behandlungsphase <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen (Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥50%) - Relative Reduktion der

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**
				Behandlungsphase Möglichkeit zum Übergang in eine offene, unkontrollierte Extensionsstudie	Schweden und UK 9/2004 – 12/2006	Anfallshäufigkeit zur Baseline - Anzahl der Tage mit Anfällen - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten - Anteil Patienten mit ≥25% Verschlimmerung der Anfallsfrequenz - Unerwünschte Ereignisse (UE, Studienabbrüche) - Labortests, Vitalzeichen, Körpergewicht, EKG
BIA-2093-303	RCT, doppelblind, Phase III, parallel, verschiedene Dosierungen	Epilepsiepatienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Eslicarbazepin 800 mg/Tag (n=85) Eslicarbazepin 1200 mg/Tag (n=80) Placebo (n=88)	Baseline: 8 Wochen Auftitrationsphase: 2 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen Abtitration: 4 Wochen	Mexiko, Portugal, Spanien 12/2004 – 1/2007	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anfallsfrequenz pro 4 Wochen während der 12-wöchigen Erhaltungsphase <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> - Responder-Rate bei fokalen Anfällen (Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥50%) - Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baseline - Anzahl der Tage mit Anfällen - Verteilung der Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler

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**
						Anfälle (Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion von <50%, ≥50-75% oder >75%) - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten - Anteil Patienten mit ≥25% Verschlimmerung der Anfallsfrequenz - Unerwünschte Ereignisse (UE, Studienabbrüche) - Labortests, EKG, Vitalzeichen, Körpergewicht - Pharmakokinetik (Plasmalevel Eslicarbazepin und begleitende Antikonvulsiva)
BIA-2093-304	RCT, doppelblind, Phase III, parallel, verschiedene Dosierungen	Epilepsiepatienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Eslicarbazepin 800 mg/Tag (n=216) Eslicarbazepin 1200 mg/Tag (n=211) Placebo (n=226)	Baseline: 8 Wochen Auftitrationsphase: 2 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen Abtitration: 2 Wochen Nach Beendigung der 12-wöchigen	Argentinien, Australien, Brasilien, Belgien, Kanada, Zypern, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Indien,	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anfallsfrequenz pro 4 Wochen während der 12-wöchigen Erhaltungsphase <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Anfallsfrequenz während der 2-wöchigen Titrationsphase plus der 12-wöchigen Erhaltungsphase

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**
				Erhaltungsphase Möglichkeit zum Übergang in eine offene, unkontrollierte Extensionsstudie	Italien, Polen, Türkei, Südkorea, Rumänien, Südafrika, Ukraine und USA 12/2008 – 1/2012	- Responder-Rate bei fokalen Anfällen (Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥50%) - Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baseline - Anteil Patienten mit ≥25% Verschlimmerung der Anfallsfrequenz - Reduktion der Anfallsfrequenz abhängig vom Anfallstyp - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten während der Erhaltungsphase - Clinical Global Impression (CGI) Score - Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QOLIE-31) - Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Studienabbrüche) - Labortests, EKG, Vitalzeichen, Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, EKG: Elektrokardiogramm, QD: 1x täglich, BID: 2x täglich

Tabelle 4-62: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Intervention Gruppe 1	Intervention Gruppe 2	Intervention Gruppe 3	Vergleichs Gruppe	Behandlung während der Studie
Lacosamid					
SP667	Auftitrationsphase: • Woche 1-4: Placebo • Woche 5: 100 mg/Tag • Woche 6: 200 mg/Tag Erhaltungsphase: 200 mg/Tag (2x täglich 100 mg) Abtitrationsphase: Woche 1-3: Placebo Konvertierungsphase: Woche 1-2: 200 mg/Tag	Auftitrationsphase: • Woche 1-2: Placebo • Woche 3: 100 mg/Tag • Woche 4: 200 mg/Tag • Woche 5: 300 mg/Tag • Woche 6: 400 mg/Tag Erhaltungsphase: 400 mg/Tag (2x täglich 200 mg) Abtitrationsphase: • Woche 1: 200 mg/Tag • Woche 2-3: Placebo Konvertierungsphase: Woche 1-2: 200 mg/Tag	Auftitrationsphase: • Woche 1: 100 mg/Tag • Woche 2: 200 mg/Tag • Woche 3: 300 mg/Tag • Woche 4: 400 mg/Tag • Woche 5: 500 mg/Tag • Woche 6: 600 mg/Tag Erhaltungsphase: 600 mg/Tag (2x täglich 300 mg) Abtitrationsphase: • Woche 1: 400 mg/Tag • Woche 2: 200 mg/Tag • Woche 3: Placebo Konvertierungsphase: • Woche 1: 400 mg/Tag • Woche 2: 200 mg/Tag	Placebo Konvertierungsphase: • Woche 1: 100 mg/Tag • Woche 2: 200 mg/Tag	1-2 Begleit-Antikonvulsiva
SP754	Auftitrationsphase: • Woche 1: 100 mg/Tag • Woche 2: 200 mg/Tag • Woche 3: 300 mg/Tag • Woche 4-6: 400 mg/Tag	Auftitrationsphase: • Woche 1: 100 mg/Tag • Woche 2: 200 mg/Tag • Woche 3: 300 mg/Tag • Woche 4: 400 mg/Tag		Placebo	1-3 Begleit-Antikonvulsiva

Studie	Intervention Gruppe 1	Intervention Gruppe 2	Intervention Gruppe 3	Vergleichs Gruppe	Behandlung während der Studie
		• Woche 5: 500 mg/Tag • Woche 6: 600 mg/Tag			
	Erhaltungsphase: 400 mg/Tag (2x täglich 200 mg)	Erhaltungsphase: 600 mg/Tag (2x täglich 300 mg)			
	Abtitrationsphase: • Woche 1: 200 mg/Tag • Woche 2-3: Placebo	Abtitrationsphase: • Woche 1: 400 mg/Tag • Woche 2: 200 mg/Tag • Woche 3: Placebo			
	Konvertierungsphase: Woche 1-2: 200 mg/Tag	Konvertierungsphase: • Woche 1: 400 mg/Tag • Woche 2: 200 mg/Tag		Konvertierungsphase: • Woche 1: 100 mg/Tag • Woche 2: 200 mg/Tag	
SP755	Auftitrationsphase: • Woche 1-2: Placebo • Woche 3: 100 mg/Tag • Woche 4: 200 mg/Tag	Auftitrationsphase: • Woche 1: 100 mg/Tag • Woche 2: 200 mg/Tag • Woche 3: 300 mg/Tag • Woche 4: 400 mg/Tag		Placebo	1-3 Begleit-Antikonvulsiva
	Erhaltungsphase: 200 mg/Tag (2x täglich 100 mg)	Erhaltungsphase: 400 mg/Tag (2x täglich 200 mg)			
	Abtitrationsphase: Woche 1-2: Placebo	Abtitrationsphase: • Woche 1: 200 mg/Tag			

Studie	Intervention Gruppe 1	Intervention Gruppe 2	Intervention Gruppe 3	Vergleichs Gruppe	Behandlung während der Studie
		• Woche 2: Placebo			
	Konvertierungsphase: Woche 1-2: 200 mg/Tag	Konvertierungsphase: Woche 1-2: 200 mg/Tag		Konvertierungsphase: • Woche 1: 100 mg/Tag • Woche 2: 200 mg/Tag	
EP0008	Auftitrationsphase: • Woche 1: 100 mg/Tag • Woche 2-4: 200 mg/Tag	Auftitrationsphase: • Woche 1: 100 mg/Tag • Woche 2: 200 mg/Tag • Woche 3: 300 mg/Tag • Woche 4: 400 mg/Tag		Placebo	1-3 Begleit-Antikonvulsiva
	Erhaltungsphase: 200 mg/Tag (2x täglich 100 mg)	Erhaltungsphase: 400 mg/Tag (2x täglich 200 mg)			
	Abtitrationsphase: Placebo	Abtitrationsphase: 200 mg/Tag			
	Dosis-freie Phase: 2 Wochen	Dosis-freie Phase: 2 Wochen			
	Konvertierungsphase: Woche 1-2: 200 mg/Tag	Konvertierungsphase: Woche 1-2: 200 mg/Tag		Konvertierungsphase: • Woche 1: 100 mg/Tag • Woche 2: 200 mg/Tag	
Eslicarbazepin					
BIA-2093-201	Behandlungsphase: • Woche 1-4: 400 mg/Tag	Behandlungsphase: • Woche 1-4: 400 mg/Tag		Placebo	1-2 Begleit-Antikonvulsiva

Studie	Intervention Gruppe 1	Intervention Gruppe 2	Intervention Gruppe 3	Vergleichs Gruppe	Behandlung während der Studie
	• Woche 5-8: 800 mg/Tag • Woche 9-12: 1200 mg/Tag (jeweils 1x täglich) Abtitrationsphase: • 4 Tage: 800 mg/Tag • 3 Tage: 400 mg/Tag • 3 Wochen: 0 mg/Tag (jeweils 1x täglich)	• Woche 5-8: 800 mg/Tag • Woche 9-12: 1200 mg/Tag (jeweils 2x täglich 200 mg, 400 mg bzw. 600 mg) Abtitrationsphase: • 4 Tage: 800 mg/Tag • 3 Tage: 400 mg/Tag • 3 Wochen: 0 mg/Tag (jeweils 2x täglich 400 mg bzw. 200 mg)			
BIA-2093-301	Auftitrationsphase: 2 Wochen: 400 mg/Tag Erhaltungsphase: 400 mg/Tag (1x täglich) Abtitrationsphase: Woche 1-2: 400 mg/Tag	Auftitrationsphase: • Woche 1: 400 mg/Tag • Woche 2: 800 mg/Tag Erhaltungsphase: 800 mg/Tag (1x täglich) Abtitrationsphase: • Woche 1: 800 mg/Tag • Woche 2: 400 mg/Tag	Auftitrationsphase: • Woche 1: 400 mg/Tag • Woche 2: 800 mg/Tag Erhaltungsphase: 1200 mg/Tag (1x täglich) Abtitrationsphase: • Woche 1: 800 mg/Tag • Woche 2: 400 mg/Tag	Placebo	1-2 Begleit-Antikonvulsiva
BIA-2093-302	Erhaltungsphase: 400 mg/Tag	Erhaltungsphase: 800 mg/Tag	Auftitrationsphase: 2 Wochen: 800 mg/Tag Erhaltungsphase: 1200 mg/Tag	Placebo	1-3 Begleit-Antikonvulsiva

Studie	Intervention Gruppe 1	Intervention Gruppe 2	Intervention Gruppe 3	Vergleichs Gruppe	Behandlung während der Studie
BIA-2093-303	Auftitrationsphase: 2 Wochen: 400 mg/Tag Erhaltungsphase: 800 mg/Tag (1x täglich) Abtitrationsphase: Woche 1-2: 400 mg/Tag	Auftitrationsphase: 2 Wochen: 600 mg/Tag Erhaltungsphase: 1200 mg/Tag (1x täglich) Abtitrationsphase: Woche 1-2: 600 mg/Tag		Placebo	1-4 Begleit-Antikonvulsiva
BIA-2093-304	Auftitrationsphase: • Woche 1: 400 mg/Tag • Woche 2: 800 mg/Tag Erhaltungsphase: 800 mg/Tag (1x täglich)	Auftitrationsphase: • Woche 1: 800 mg/Tag • Woche 2: 1200 mg/Tag Erhaltungsphase: 1200 mg/Tag (1x täglich)		Placebo	1-2 Begleit-Antikonvulsiva

Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – 1

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Geschlecht w/m [n (%)]**	**Ethnische Herkunft weiß/schwarz/asiatisch/andere [n (%)]**	**Gewicht (kg) [MW (SD)]**	**Größe (cm) [MW (SD)]**	**BMI (kg/m²) [MW (SD)]**
Lacosamid						
SP667						
Lacosamid 200 mg	107	61/46 (57,0/43,0)	98/4/2/3 (91,6/3,7/1,9/2,8)	74,5 (17,16)[b]	1,7 (0,09)[b, c]	26,3 (5,37)[b]
Lacosamid 400 mg	107	54/53 (50,5/49,5)	99/5/0/3 (92,5/4,7/0,0/2,8)	77,5 (18,65)	1,7 (0,11)[b, c]	27,1 (6,46)[b]
Lacosamid 600 mg	105	60/45 (57,1/42,9)	100/2/0/3 (95,2/1,9/0,0/2,9)	75,8 (19,47)	1,7 (0,11)[c]	26,4 (5,65)
Placebo	96	50/46 (52,1/47,9)	87/6/0/3 (90,6/6,3/0,0/3,1)	79,3 (20,90)	1,7 (0,11)[c]	27,3 (6,68)
SP754						
Lacosamid 400 mg	201	100/101 (49,8/50,2)	165/18/3/15 (82,1/9,0/1,5/7,5)	83,8 (21,75)	169,2 (11,49)	29,3 (7,57)
Lacosamid 600 mg	97	50/47 (51,5/48,5)	80/8/1/8 (82,5/8,2/1,0/8,2)	80,8 (21,26)	169,1 (11,75)[d]	28,2 (7,13)[d]
Placebo	104	55/49 (52,9/47,1)	84/12/1/7 (80,8/11,5/1,0/6,7)	75,4 (18,48)	168,7 (9,94)	26,4 (5,50)
SP755						
Lacosamid 200 mg	160	72/88 (45,0/55,0)	159/1/0/0 (99,4/0,6/0,0/0,0)	74,8 (16,95)	172,1 (9,09)	25,1 (4,78)
Lacosamid 400 mg	158	90/68 (57,0/43,0)	156/0/2/0 (98,7/0,0/1,3/0,0)	72,3 (16,91)	168,6 (9,75)	25,4 (5,08)
Placebo	159	69/90 (43,4/56,6)	158/0/1/0 (99,4/0,0/0,6/0,0)	75,1 (17,12)	169,7 (9,56)	25,9 (5,04)
EP0008						
Lacosamid 200 mg	182	89/93 (48,9/51,1)	0/0/182/0 (0,0/0,0/100,0/0,0)	61,1 (13,45)	164,3 (8,11)	22,5 (3,76)
Lacosamid 400 mg	179	76/103 (42,5/57,5)	0/0/179/0 (0,0/0,0/100,0/0,0)	60,7 (13,10)	164,6 (8,80)	22,3 (3,87)
Placebo	183	82/101 (44,8/55,2)	0/0/183/0 (0,0/0,0/100,0/0,0)	63,2 (15,29)	164,3 (8,00)	23,3 (4,82)
Eslicarbazepin						
BIA-2093-201						
Eslicarbazepin QD	50[e]	28/22 (56,0/44,0)	50/0/0/0 (100,0/0,0/0,0/0,0)	70 (13)	168 (9)	25 (4)
Eslicarbazepin BID	46[e]	30/16 (65,2/34,8)	46/0/0/0 (100,0/0,0/0,0/0,0)	72 (17)	169 (11)	25 (5)
Placebo	47[e]	27/20 (57,4/42,6)	47/0/0/0 (100,0/0,0/0,0/0,0)	73 (14)	168 (8)	26 (4)
BIA-2093-301						
Eslicarbazepin 400 mg	100	50/50 (50,0/50,0)	100/0/0/0 (100,0/0,0/0,0/00)	k. A	k. A.	24,4 (4,45)
Eslicarbazepin 800 mg	98	44/54 (44,9/55,1)	98/0/0/0 (100,0/0,0/0,0/0,0)	k. A	k. A.	24,5 (4,63)
Eslicarbazepin 1200 mg	102	58/44 (56,9/43,1)	102/0/0/0 (100,0/0,0/0,0/0,0)	k. A	k. A.	24,6 (4,30)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Geschlecht w/m** **[n (%)]**	**Ethnische Herkunft** **weiß/schwarz/asiatisch/andere** **[n (%)]**	**Gewicht (kg)** **[MW (SD)]**	**Größe (cm)** **[MW (SD)]**	**BMI (kg/m²)** **[MW (SD)]**
Placebo	102	54/48 (52,9/47,1)	102/0/0/0 (100,0/0,0/0,0/0,0)	k. A.	k. A.	24,5 (4,48)
BIA-2093-302						
Eslicarbazepin 400 mg	96	57/39 (59,4/40,6)	87/2/2/5 (90,6/2,1/2,1/5,2)	k. A.	k. A.	24,8 (5,00)
Eslicarbazepin 800 mg	101	50/51 (49,5/50,5)	91/6/0/4 (90,1/5,9/0,0/4,0)	k. A.	k. A.	24,7 (4,33)
Eslicarbazepin 1200 mg	98	46/52 (46,9/53,1)	81/9/5/3 (82,7/9,2/5,1/3,1)	k. A.	k. A.	25,2 (4,54)
Placebo	100	48/52 (48,0/52,0)	87/6/0/7 (87,0/6,0/0,0/7,0)	k. A.	k. A.	25,2 (4,68)
BIA-2093-303						
Eslicarbazepin 800 mg	85	50/35 (58,8/41,2)	32/52/1/0 (37,6/61,2/1,2/0,0)[f]	k. A.	k. A.	25,5 (4,72)
Eslicarbazepin 1200 mg	80	45/35 (56,3/43,8)	27/53/0/0 (33,8/66,3/0,0/0,0)[f]	k. A.	k. A.	26,9 (4,94)
Placebo	87	44/43 (50,6/49,4)	33/54/0/0 (37,9/62,1/0,0/0,0)[f]	k. A.	k. A.	25,7 (4,07)
BIA-2093-304						
Eslicarbazepin 800 mg	216	107/109 (49,5/50,5)	137/8/41/30(63,4/3,7/19,0/13,9)	k. A.	k. A.	26,3 (5,6)[g]
Eslicarbazepin 1200 mg	210	105/105 (50,0/50,0)	134/8/39/29(63,8/3,8/18,6/13,8)	k. A.	k. A.	26,5 (7,0)[g]
Placebo	224	112/112 (50,0/50,0)	142/8/46/28(63,4/3,6/20,5/12,5)	k. A.	k. A.	25,7 (5,8)[g]

a: Anzahl der Patienten in der Full Analysis Set-Population für die Lacosamid-Studien analog der zur Auswertung der Endpunkte genutzten Population. Soweit nicht anders angegeben, entsprechen die angegebenen Daten für die Eslicarbazepin-Studien den in den Publikationen aufgeführten Safety Set-Populationen.

b: abweichende Patientenzahl: Lacosamid 200 mg/Tag n=106, Lacosamid 400 mg/Tag n=104

c: Angabe der Größe laut Originalpublikation in Meter (m)

d: abweichende Patientenzahl: Lacosamid 600 mg/Tag n=96

e: abweichende Population: Patientenzahl für die Intention to treat-Population

f: Ethnische Herkunft mit drei Level: Caucasian/Hispanic/Asian

g: abweichende Patientenzahl Eslicarbazepin 800 mg/Tag n=215, Eslicarbazepin 1200 mg/Tag n=208, Placebo n=222

N: Gesamtanzahl Patienten, n: Anzahl Patienten in dieser Gruppierung, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, BMI: Body Mass Index, QD: 1x täglich, BID: 2x täglich, k. A.: keine Angabe

Tabelle 4-64: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – 2

Studie Gruppe	N[a]	Alter (Jahre) [MW (SD)]	Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre) [MW (SD)]	Dauer der Erkrankung (Jahre) bei Randomisierung [MW (SD)]	Mediane Anzahl fokaler Anfälle pro 4 Wochen bei Baseline [Median (Min-Max)]	Anzahl vorhergehender Antikonvulsiva [Anzahl der Patienten (≤2; >2)]
Lacosamid						
SP667						
Lacosamid 200 mg	107	39,9 (11,7)	k. A.	25,1 (12,9)	13 (3-1303)	6;101
Lacosamid 400 mg	107	41,2 (11,7)	k. A.	24,7 (13,1)	13 (3-228)	13;94
Lacosamid 600 mg	105	39,4 (10,6)	k. A.	23,5 (12,7)[b]	11 (3-568)	10;95
Placebo	96	38,9 (11,2)	k. A.	24,8 (11,7)	11 (4-366)	3;93
SP754						
Lacosamid 400 mg	201	39,1 (12,4)	k. A.	24,4 (13,2)[c]	11,5 (3,5-1253,0)	23;178
Lacosamid 600 mg	97	36,8 (11,8)	k. A.	23,4 (13,3)	16,5 (3,5-256,7)	8;89
Placebo	104	38,1 (12,0)	k. A.	25,4 (13,3)	15,0 (3,5-840,5)	13;91
SP755						
Lacosamid 200 mg	160	36,9 (11,7)	k. A.	22,9 (12,2)	11,5 (4,0-8048,7)	35;125
Lacosamid 400 mg	158	37,9 (13,0)	k. A.	22,8 (13,2)	10,3 (3,1-2415,8)	26;132
Placebo	159	38,5 (11,0)	k. A.	21,3 (12,3)	9,9 (3,6-220,0)	20;139
EP0008						
Lacosamid 200 mg	182	33,3 (12,2)	k. A.	18,3 (10,9)[d]	11,0 (3,7-1118,0)	83;99
Lacosamid 400 mg	179	32,4 (11,9)	k. A.	17,9 (11,7)	10,0 (2,6-221,0)	88;91
Placebo	183	31,9 (12,0)	k. A.	16,8 (11,5)	10,5 (3,6-707,6)	77;106
Eslicarbazepin						
BIA-2093-201						
Eslicarbazepin QD	50[e]	39,3 (11,4)	k. A.	16,7 (11,7)	14,1 (4-106)	k. A.
Eslicarbazepin BID	46[e]	39,8 (11,9)	k. A.	19,5 (12,6)	13,6 (4-128)	k. A.
Placebo	47[e]	40,4 (10,8)	k. A.	20,0 (13,6)	11,8 (4-120)	k. A.
BIA-2093-301						
Eslicarbazepin 400 mg	100	37,8 (11,4)	k. A.	21,0 (11,7)	7,5 (3-56)	k. A.
Eslicarbazepin 800 mg	98	41,3 (12,0)	k. A.	23,1 (13,5)	7,0 (3-71)	k. A.

Studie Gruppe	N[a]	Alter (Jahre) [MW (SD)]	Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre) [MW (SD)]	Dauer der Erkrankung (Jahre) bei Randomisierung [MW (SD)]	Mediane Anzahl fokaler Anfälle pro 4 Wochen bei Baseline [Median (Min-Max)]	Anzahl vorhergehender Antikonvulsiva [Anzahl der Patienten (≤2; >2)]
Eslicarbazepin 1200 mg	102	38,4 (11,7)	k. A.	20,4 (11,9)	7,4 (4-142)	k. A.
Placebo	102	37,0 (11,9)	k. A.	19,4 (12,6)	6,7 (2-154)	k. A.
BIA-2093-302						
Eslicarbazepin 400 mg	96	37,6 (11,2)	k. A.	24,7 (11,5)	8,0 (3-94)	k. A.
Eslicarbazepin 800 mg	101	36,4 (12,6)	k. A.	22,4 (11,6)	9,0 (3-125)	k. A.
Eslicarbazepin 1200 mg	98	36,9 (11,6)	k. A.	23,0 (12,9)	9,0 (1-90)	k. A.
Placebo	100	36,7 (12,2)	k. A.	25,4 (13,1)	8,0 (3-114)	k. A.
BIA-2093-303						
Eslicarbazepin 800 mg	85	36,8 (10,7)	k. A.	22,5 (11,8)	11,6 (±22,1)[f]	k. A.
Eslicarbazepin 1200 mg	80	36,0 (11,4)	k. A.	23,0 (13,0)	11,3 (±10,3)[f]	k. A.
Placebo	87	37,7 (12,1)	k. A.	23,8 (13,0)	11,3 (±18,5)[f]	k. A.
BIA-2093-304						
Eslicarbazepin 800 mg	216	38,5 (16-71)[g]	k. A.	21,6 (13,0)[i]	8 (1-420)[i]	k. A.
Eslicarbazepin 1200 mg	210	38,0 (16-69)[g]	k. A.	21,2 (13,0)	9 (4-351)[i]	k. A.
Placebo	224	39,0 (16-67)[g, h]	k. A.	21,3 (14,6)	8 (4-282)[i]	k. A.

a: Anzahl der Patienten in der Full Analysis Set-Population für die Lacosamid-Studien analog der zur Auswertung der Endpunkte genutzten Population. Soweit nicht anders angegeben, entsprechen die angegebenen Daten für die Eslicarbazepin-Studien den in den Publikationen aufgeführten Safety Set-Populationen.

b: abweichende Patientenzahl: Lacosamid 400 mg/Tag n=104

c: abweichende Patientenzahl: Lacosamid 400 mg/Tag n=200

d: abweichende Patientenzahl: Lacosamid 200 mg/Tag n=180

e: abweichende Population: Patientenzahl für die Intention to treat-Population

f: Mittelwert (± Standardabweichung)

g: Median (Min-Max)

h: abweichende Patientenzahl Placebo n=223

i: abweichende Patientenzahl Eslicarbazepin 800 mg/Tag n=215, Eslicarbazepin 1200 mg/Tag n=205, Placebo n=220

N: Gesamtanzahl Patienten, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, QD: 1x täglich, BID: 2x täglich, k. A.: keine Angabe

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Lacosamid

SP667 – Ben-Menachem et al. 2007: Bei der Studie SP667 handelt es sich um eine 29-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase II Studie mit einem parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Lacosamid als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 4 Behandlungsarme – Lacosamid 200 mg/Tag, 400 mg/Tag und 600 mg/Tag, sowie Placebo – und wurde vom 11.02.2002 bis zum 07.05.2004 in den USA und Europa durchgeführt. Lacosamid ist in Dosierungen von 200 bis 400 mg/Tag zur Behandlung fokaler Anfälle zugelassen (Fachinformation Lacosamid, 2014). Im vorliegenden Dossier werden dementsprechend nur die Behandlungsarme mit zugelassenen Dosierungen berücksichtigt.

Es wurden 418 Patienten mit fokaler Epilepsie im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen, die trotz gleichzeitiger Behandlung mit 1 oder 2 Antikonvulsiva nicht anfallsfrei waren. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 4 Behandlungsarme randomisiert.

Die Studie SP667 hatte eine 8-wöchige Baseline-Phase in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde, gefolgt von einer 6-wöchigen Auftitrations-, einer 12-wöchigen Erhaltungs- und einer 3-wöchigen Abtitrationsphase. Anstelle des Absetzens von Lacosamid konnten die Patienten alternativ an einer offenen Extensionsstudie teilnehmen. Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 8 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Brivaracetam auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in allen 4 Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Patienten der verschiedenen Behandlungsarme ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie SP667 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

SP754 – Chung et al. 2010: Bei der Studie SP754 handelt es sich um eine 29-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III Studie mit einem parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit

und Sicherheit von Lacosamid als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 3 Behandlungsarme – Lacosamid 400 mg/Tag und 600 mg/Tag, sowie Placebo und wurde vom 18.03.2004 bis zum 16.08.2006 in den USA durchgeführt. Lacosamid ist in Dosierungen von 200 bis 400 mg/Tag zur Behandlung fokaler Anfälle zugelassen (Fachinformation Lacosamid, 2014). Im vorliegenden Dossier werden dementsprechend nur die Behandlungsarme mit zugelassenen Dosierungen berücksichtigt.

Es wurden 405 Patienten mit fokaler Epilepsie im Alter von 16 bis 70 Jahren eingeschlossen, die trotz Behandlung mit 1 bis 3 Begleit-Antikonvulsiva nicht anfallsfrei waren. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:2:1 (Placebo: 400 mg/Tag Lacosamid:600 mg/Tag Lacosamid) unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 3 Behandlungsarme randomisiert.

Die Studie SP754 hatte eine 8-wöchige Baseline-Phase in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde, gefolgt von einer 6-wöchigen Auftitrations-, einer 12-wöchigen Erhaltungs- und einer 3-wöchigen Abtitrationsphase. Anstelle des Absetzens von Lacosamid konnten die Patienten an einer offenen Extensionsstudie teilnehmen. Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 8 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Brivaracetam auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in allen 3 Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Patienten der verschiedenen Behandlungsarme ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie SP754 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

SP755 – Halasz et al. 2009: Bei der Studie SP755 handelt es sich um eine 26-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III Studie mit einem parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Lacosamid als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 3 Behandlungsarme – Lacosamid 200 mg/Tag und 400 mg/Tag, sowie Placebo – und wurde vom 07.06.2004 bis zum 24.01.2006 in Australien und Europa durchgeführt.

Es wurden 485 Patienten mit fokaler Epilepsie im Alter von 16 bis 70 Jahren eingeschlossen, die trotz Behandlung mit 1 bis 3 Begleit-Antikonvulsiva nicht anfallsfrei waren. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 3 Behandlungsarme randomisiert.

Die Studie SP755 hatte eine 8-wöchige Baseline-Phase in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde, gefolgt von einer 4-wöchigen Auftitrations-, einer 12-wöchigen Erhaltungs- und einer 2-wöchigen Abtitrationsphase. Anstelle des Absetzens von Lacosamid konnten die Patienten an einer offenen Extensionsstudie teilnehmen. Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 8 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Brivaracetam auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in allen 3 Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Patienten der verschiedenen Behandlungsarme ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie SP755 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

EP0008: Bei der Studie EP0008 handelt es sich um eine 27-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III Studie mit einem parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Lacosamid als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 3 Behandlungsarme – Lacosamid 200 mg/Tag und 400 mg/Tag, sowie Placebo – und wurde vom 28.09.2012 bis zum 06.08.2014 in Japan und China durchgeführt.

Es wurden 547 Patienten mit fokaler Epilepsie im Alter von 16 bis 70 Jahren eingeschlossen, die trotz Behandlung mit 1 bis 3 Begleit-Antikonvulsiva nicht anfallsfrei waren. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 3 Behandlungsarme randomisiert.

Die Studie EP0008 hatte eine 8-wöchige Baseline-Phase, in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde, gefolgt von einer 4-wöchigen Auftitrations-, einer 12-wöchigen Erhaltungs- und einer 3-wöchigen Abtitrationsphase. Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 8 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Brivaracetam auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in allen 3 Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Patienten der verschiedenen Behandlungsarme ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie EP0008 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

Zusammenfassende Betrachtung der Studien zum Vergleichswirkstoff Lacosamid

Bei den in der Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten Studien handelt es sich jeweils um multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien. Alle 4 Studien untersuchen Lacosamid in den in Deutschland zugelassenen Dosierungen von 200 und/oder 400 mg/Tag. Die Studien SP667 und SP754 untersuchen zusätzlich eine tägliche Dosis von 600 mg. Im vorliegenden Dossier werden jedoch nur die Behandlungsarme mit zugelassenen Dosierungen berücksichtigt. Alle Studien schlossen einen Placebo-Kontrollarm ein.

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 Auftitration der Prüfmedikation erfolgte in allen Studien in Schritten von 100 mg/Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen (SP755, EP0008) bzw. 6 Wochen (SP667 und SP754) abhängig von der Zieldosis. Danach erfolgte eine 12-wöchige Erhaltungsphase. Mit Ausnahme der Studie SP755 erfolgte in allen Studien nach der Erhaltungsphase eine 3 wöchige Abtitrationsphase (SP755: 2 Wochen) oder der Übergang in eine offene Extensionsstudie.

Die Intervention bestand in allen Studien aus der oralen Verabreichung von Lacosamid/Placebo 2x täglich.

Die Studienpopulationen enthielten Patienten im Alter von 16 (SP667: 18) bis maximal 70 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz Einnahme von 1 bis 3 zugelassenen Begleit-Antikonvulsiva mindestens 8 fokale Anfälle/8 Wochen in der prospektiven Baseline-Phase aufwiesen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind für die Studienpopulation in allen betrachteten Studien vergleichbar. Das Durchschnittsalter liegt in allen Studien etwa zwischen 32 und 40 Jahren mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von ca. 17 bis 25 Jahren. Bei den mittleren Werten für Gewicht (60,7-83,9 kg) sowie der Geschlechterverteilung gibt es sowohl innerhalb als auch zwischen den Studien keine relevanten Unterschiede. Während die Studien SP667, SP754 und SP755 in Europa und den USA durchgeführt wurden, ist die Studie EP0008 in China und Japan durchgeführt worden. Sie unterscheidet sich demnach in der Ethnie im Vergleich zu den anderen Studien.

In allen Studien wurden vergleichbare Endpunkte verwendet. Der primäre Endpunkt ist die Reduzierung der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigen Zeitraum von Baseline zur Erhaltungsphase bei Patienten mit fokaler Epilepsie. Die patientenrelevanten sekundären Endpunkte sind durch die 50%-Responder-Rate, die Rate anfallsfreier Patienten, Lebensqualität (QOLIE-31) sowie UE – außer für die Lebensqualität in der Studie EP0008 – vollständig abgedeckt.

Die Studien sind insgesamt ähnlich angelegt, schließen äquivalente Patientenpopulationen ein und erheben vergleichbar operationalisierte Endpunkte. Eine zusammenfassende Betrachtung der Studien durch Meta-Analysen und eine Verwendung dieser für indirekte Vergleiche ist somit nach medizinischen und methodischen Gesichtspunkten gerechtfertigt. Unter

Berücksichtigung der Studienpopulationen und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

Eslicarbazepin:

BIA-2093-201 – Elger et al. 2007: Bei der Studie BIA-2093-201 handelt es sich um eine 13-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase II Studie mit einem parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepin als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 3 Behandlungsarme – Eslicarbazepin 1x täglich, Eslicarbazepin 2x täglich und Placebo – und wurde laut ClinicalTrials.gov von April 2002 bis November 2002 in Europa durchgeführt. Die 1x tägliche Gabe erfolgte nicht gemäß der EMA-Zulassung und kann für die Nutzenbewertung nicht verwendet werden. Die Eslicarbazepin-Dosis in beiden Verum-Armen wurde alle 4 Wochen in 400 mg/Tag Schritten von 400 mg/Tag auf 800 mg/Tag und schließlich auf 1200 mg/Tag erhöht.

Es wurden 143 Patienten mit fokaler Epilepsie im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen, die mindestens 4 fokale Anfälle pro Monat trotz Behandlung mit 1 oder 2 der folgenden Antikonvulsiva in stabilen Dosen hatten: Phenytoin, Valproinsäure, Primidon, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin, Topiramat, und Clonazepam. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 3 Behandlungsarme randomisiert.

Die Studie BIA-2093-201 hatte eine 8-wöchige retrospektive Baseline-Phase, in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlungsphase, wobei eine Dosiserhöhung alle 4 Wochen erfolgte, und einer 4-wöchigen Abtitrationsphase (tapering off). Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 8 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Eslicarbazepin auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in allen 3 Behandlungsarmen ähnlich. Allerdings beinhaltet die Zusammensetzung der Begleitmedikationen ein Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2).

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie BIA-2093-201 auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext ist, wie in Abschnitt 4.3.2.1.2.2 beschrieben, in Frage zu stellen.

BIA-2093-301 – Elger et al. 2009: Bei der Studie BIA-2093-301 handelt es sich um eine 26-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III Studie mit

einem, parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepin als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 4 Behandlungsarme – Eslicarbazepin 400 mg/Tag, 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag, sowie Placebo – und wurde von Juli 2004 bis November 2005 in Europa durchgeführt.

Es wurden 402 erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit fokaler Epilepsie eingeschlossen, die trotz Behandlung mit 1 oder 2 Antikonvulsiva noch unter Anfällen litten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 4 Behandlungsarme randomisiert.

Die Studie BIA-2093-301 hatte eine 8-wöchige Baseline-Phase, in der nur mit der Basistherapie behandelt wurde, gefolgt von einer 2-wöchigen Titrations-, einer 12-wöchigen Behandlungs- und einer 4-wöchigen Abtitrationsphase. Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 8 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Eslicarbazepin auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in allen 4 Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Patienten der verschiedenen Behandlungsarme ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulationen und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie BIA-2093-301 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

BIA-2093-302 – Ben-Menachem et al. 2010: Bei der Studie BIA-2093-302 handelt es sich um eine 22-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III Studie mit einem, parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepin als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 4 Behandlungsarme – Eslicarbazepin 400 mg/Tag, 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag, sowie Placebo – und fand vom 01.09.2004 bis zum 19.12.2006 in Südamerika, Australien, Europa und Südafrika statt.

Es wurden 393 erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit fokaler Epilepsie eingeschlossen, die trotz Behandlung mit 1 oder 3 Begleit-Antikonvulsiva noch unter Anfällen litten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 4 Behandlungsarme randomisiert.

Die Studie BIA-2093-302 hatte eine 8-wöchige Baseline-Phase, in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde, gefolgt von einer 14-wöchigen Behandlungsphase. Patienten des 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes begannen die Behandlung bei einer Dosis von 800 mg/Tag, welche nach 2 Wochen auf 1200 mg/Tag erhöht wurde. Die 400 und 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme begannen die Behandlungsphase direkt

mit der Zieldosierung, ohne eine Titrationsphase. Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 8 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Eslicarbazepin auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in allen 4 Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Patienten der verschiedenen Behandlungsarme ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie BIA-2093-302 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

BIA-2093-303 – Gil-Nagel et al. 2009: Bei der Studie BIA-2093-303 handelt es sich um eine 26-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III Studie mit einem, parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepin als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 3 Behandlungsarme – Eslicarbazepin 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag, sowie Placebo – und wurde vom 14.12.2004 bis zum 19.01.2007 in Mexiko, Portugal und Spanien durchgeführt.

Es wurden 253 erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit fokaler Epilepsie eingeschlossen, die trotz Behandlung mit 1 oder 2 Antikonvulsiva noch unter Anfällen litten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 3 Behandlungsarme randomisiert.

Die Studie BIA-2093-303 hatte eine 8-wöchige Baseline-Phase, in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde, gefolgt von einer 2-wöchigen Titrationsphase, einer 12-wöchigen Behandlungsphase mit stabiler Dosis und einer 4-wöchigen Abtitrationsphase. Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 8 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Eslicarbazepin auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in allen 3 Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Patienten der verschiedenen Behandlungsarme ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie BIA-2093-303 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

BIA-2093-304 – Sperling et al. 2015: Bei der Studie BIA-2093-304 handelt es sich um eine 24-wöchige, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase III Studie mit einem, parallelen, Placebo-kontrollierten Aufbau. Die Studie wurde zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Eslicarbazepin als Zusatztherapie in der Behandlung fokaler Anfälle durchgeführt. Die Studie hatte 3 Behandlungsarme – Eslicarbazepin 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag, sowie Placebo – und wurde von Dezember 2008 bis Januar 2008 in Süd- und Nordamerika, Europa und Südafrika durchgeführt.

Es wurden 653 erwachsene und jugendliche Patienten (≥16 Jahre) mit fokaler Epilepsie eingeschlossen, die trotz Behandlung mit 1 oder 2 Antikonvulsiva noch unter Anfällen litten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 unter Beibehaltung ihrer gegenwärtigen antikonvulsiven Therapie (Basistherapie) in die 3 Behandlungsarme randomisiert.

Die Studie BIA-2093-304 hatte eine 8-wöchige Baseline-Phase, in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde, gefolgt von einer 2-wöchigen Titrations-, einer 12-wöchigen Erhaltungsphase und einer 2-wöchigen Abtitrationsphase. Während der Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 8 fokale Anfälle erleiden, um eine ausreichende Häufigkeit für eine interpretierbare Analyse des Effektes von Eslicarbazepin auf die Anfallshäufigkeit sicherzustellen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in allen 3 Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Patienten der verschiedenen Behandlungsarme ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie BIA-2093-304 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

Zusammenfassende Betrachtung der Studien zum Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin

Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304

Bei den in der Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten Studien handelt es sich jeweils um multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien, die ähnliche Designs aufweisen. Alle 4 Studien untersuchen Eslicarbazepin in den in Deutschland zugelassenen Dosierungen von 400 mg/Tag, und/oder 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag (BIA-2093-303 und BIA-2093-304 nur 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag) und schlossen einen Placebo-Kontrollarm ein. In allen Studien wurde in einer Baseline-Phase über 8 Wochen die durchschnittliche Anfallsfrequenz pro 28 Tage ermittelt, die dann gegen den therapeutischen Effekt unter der Prüfmedikation untersucht wurde. Eine Aufdosierung der Prüfmedikation erfolgte über einen Zeitraum von 2 Wochen in den Studien BIA-2093-301, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 für Patienten in den Studienarmen mit 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag. In der Studie BIA-2093-302 erhielten nur Patienten im 1200 mg/Tag-Arm eine Auftitrierung

über 2 Wochen. Danach erfolgte eine 12-wöchige Erhaltungsphase (BIA-2093-302: 14 Wochen) gefolgt von einer Abtitrationsphase von 1-4 Wochen.

Die Intervention bestand in allen Studien aus der oralen Verabreichung von Eslicarbazepin 1x täglich bzw. Placebo im Kontrollarm.

Die Studienpopulation bestand aus Patienten im Alter ≥18 Jahren (BIA2093-304: ≥ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, die trotz Einnahme von 1 bis 3 zugelassenen Antikonvulsiva mindestens 4 partielle Anfälle/Monat in der Baseline-Phase aufweisen.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind für die Studienpopulation in allen betrachteten Studien vergleichbar. Das Durchschnittsalter liegt in allen Studien etwa zwischen 36 und 41 Jahren mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von ca. 18 bis 25 Jahren. Bei den mittleren Werten für BMI (24,4 kg/m^2) sowie der Geschlechterverteilung gibt es sowohl innerhalb als auch zwischen den Studien keine relevanten Unterschiede. Alle Studien wurden in Europa durchgeführt. Die Studien BIA-2093-304 ist zusätzlich auch in USA, Südamerika, Asien und Südafrika durchgeführt worden, die Studie BIA-2093-303 in Mexiko und die Studie BIA-2093-302 in Südamerika und Südafrika. In allen Studien zu Eslicarbazepin ist ein großer Anteil europäischer Teilnehmer eingeschlossen worden.

In allen Studien wurden ähnliche Endpunkte verwendet. Die Anfallsfreiheit und die 50%-Responder-Rate wurden immer erhoben, ebenso die unerwünschten Ereignisse. Angaben zur Lebensqualität finden sich nur in der Studie BIA-2093-304.

Die Studien sind insgesamt ähnlich angelegt, schließen äquivalente Patientenpopulationen ein und erheben vergleichbar operationalisierte Endpunkte. Eine zusammenfassende Betrachtung der Studien durch Meta-Analysen und eine Verwendung dieser für indirekte Vergleiche ist somit nach medizinischen und methodischen Gesichtspunkten gerechtfertigt. Unter Berücksichtigung der Studienpopulationen und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

Studien BIA-2093-201

Die Studie BIA-2093-201 weist Verzerrungspotenzial auf. Ihr Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist in Frage zu stellen, siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.2.2.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-65: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
N01114	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01193	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01252	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01253	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01254	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01358	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP667	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP754	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP755	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
EP0008	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIA-2093-201	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	nein	hoch
BIA-2093-301	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIA-2093-302	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIA-2093-303	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIA-2093-304	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: In den Publikationen von Elger et al. (2007) (BIA-2093-201) und Elger et al. (2009) (BIA-2093-301) liegen keine Informationen zur Erzeugung der Randomisierungssequenz vor. Diese fehlenden Informationen stellen einen Mangel in der Publikationsqualität dar. Aufgrund der üblichen Standardprozeduren der pharmazeutischen Unternehmen für Phase II/III Studien erscheint eine inadäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz unwahrscheinlich.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Beschreibung des Verzerrungspotenzials der Studien zu Brivaracetam findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.2.

Die Studienprogramme zu den Wirkstoffen Brivaracetam, Eslicarbazepin und Lacosamid überdecken sich hinsichtlich des Zeitraums ihrer Durchführung (siehe Tabelle 4-13 und Tabelle 4-61). Dies führt zu einem Idealtypus eines indirekten Vergleiches, da Patienten derselben Patientengeneration zu den einzelnen Wirkstoffstudien randomisiert werden. Es lagen vergleichbare Therapierichtlinien, Industriestandards und Zulassungspraktiken vor. Zur Behandlung der Patienten der verschiedenen Studien stand eine vergleichbare Auswahl antikonvulsiver Wirkstoffe zur Verfügung, wodurch insgesamt die Vergleichbarkeit der Basistherapien gegeben ist. Weiterhin waren krankheitsspezifische Charakteristika – wie z. B. die Dauer der Erkrankung sowie die Anzahl der bisher eingenommenen Antikonvulsiva – bei den Patienten in den verschiedenen Studien vergleichbar. Es ist daher von einer homogenen Patientenpopulation in den verschiedenen Studien auszugehen, so dass mit den Vergleichswirkstoffen Eslicarbazepin und Lacosamid qualitativ hochwertige indirekte Vergleiche durchgeführt werden können.

Für den Vergleichswirkstoff Lacosamid liegen UCB Pharma GmbH (analog zu Brivaracetam) alle individuellen Patientendaten und alle Ergebnisse zu den Endpunkten der Protokolle und der Analysepläne in den originalen klinischen Abschlussberichten vor, so dass die Informationsgewinnung für diese Nutzenbewertung für beide Wirkstoffe nicht auf Publikationen angewiesen ist, die durch eine reduzierte (oder sogar ergebnisgesteuerte) Auswahl von Informationen die Qualität von Auswertungen limitieren können.

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

In den Publikationen von Elger et al. (2007) (BIA-2093-201) und Elger et al. (2009) (BIA-2093-301) liegen keine Informationen zur Erzeugung der Randomisierungssequenz vor. Diese fehlenden Informationen stellen einen Mangel in der Publikationsqualität dar. Aufgrund der üblichen Standardprozeduren der pharmazeutischen Unternehmen für Phase II/III Studien erscheint eine inadäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz unwahrscheinlich. In den Publikationen von Ben-Menachem et al. (2010) (BIA-2093-302) und Gil-Nagel et al. (2009) (BIA-2093-303) ist angegeben, dass die Randomisierungs-Codes mit SAS (PROC PLAN procedure) erzeugt wurden. In der Publikation von Sperling et al. (2015) (BIA-2093-304) sowie in allen herangezogenen Studien zu Brivaracetam und Lacosamid ist beschrieben, dass die Randomisierung und Zuteilung zur Behandlungsgruppe anhand eines Interactive Voice-Response Systems (IVRS) durchgeführt wurde.

Studie BIA-2093-201

Die Eslicarbazepin-Studie BIA-2093-201 ist die einzige der Vergleichsstudien, bei der ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt werden muss. Dies liegt an der auffälligen Zusammensetzung der Begleitmedikationen, welche ihrerseits dadurch beeinflusst sein kann, dass die Studie sowohl die früheste aller Eslicarbazepin- als auch aller Vergleichsstudien insgesamt ist (Studienabschluss bereits 2002).

Ein Anteil von 67% der Patienten erhielt als Komedikation Valproinsäure. Dies ist mehr als doppelt so viel als bei den übrigen Eslicarbazepin-Studien (ca. 20-30%). Auch das in der Publikation als nächsthäufigstes Begleitantikonvulsivum genannte Topiramat besitzt in der

Verum-Gruppe eine ungefähr doppelt so hohe Häufigkeit wie bei den anderen Eslicarbazepin-Studien (36%, ansonsten ca. 10-20%). Verglichen mit dem heutigen Versorgungskontext überrepräsentiert die Studie Patienten mit zeitgleicher Behandlung durch Valproinsäure und Topiramat. Sie unterrepräsentiert die heute gängigen Begleitantikonvulsiva.

Zu beachten ist weiterhin, dass auch innerhalb der Studie eine ungleiche Verteilung der zweithäufigsten Begleitmedikation Topiramat von 36% (Eslicarbazepin-Arm) zu 21% (Placebo-Arm) besteht. Dies kann zu einem Bias in den Effektschätzern führen.

Unter Berücksichtigung der nicht zeitgemäßen Zusammensetzung der Begleitmedikationen ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie BIA-2093-201 auf den deutschen Versorgungskontext in Frage zu stellen.

Diese Einschätzung wird durch die Beobachtung verstärkt, dass die Endpunkte „UE-Rate“ und „Abbruchrate aufgrund UE“ deutlich von den übrigen Effektschätzern der anderen Eslicarbazepin-Studien abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ist somit insgesamt als hoch einzustufen, da eine für die heutige Zeit nicht-repräsentative Patientenpopulation untersucht wurde, und es unklar ist, ob die erzielten Ergebnisse auf die Zielpopulation heutiger Patienten übertragen werden können.

Es werden deshalb zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen die Studie BIA-2093-201 vom Studienpool ausgeschlossen wird.

Bei der Diskussion der Ergebnisse wird darauf eingegangen, inwieweit die Resultate der Sensitivitätsanalysen zu unterschiedlichen/bestätigenden Schlussfolgerungen führen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Anfallsfreiheit	50%-Responder-Rate	Unerwünschte Ereignisse	QOLIE-31
N01114	ja	ja	ja	ja
N01193	ja	ja	ja	nein
N01252	ja	ja	ja	ja
N01253	ja	ja	ja	ja
N01254	ja	ja	ja	ja
N01358	ja	ja	ja	ja
SP667	ja	ja	ja	ja
SP754	ja	ja	ja	ja
SP755	ja	ja	ja	ja
EP0008	ja	ja	ja	nein
BIA-2093-201	ja	ja	ja	nein
BIA-2093-301	ja	ja	ja	nein
BIA-2093-302	ja	ja	ja	nein
BIA-2093-303	ja	ja	ja	nein
BIA-2093-304	ja	ja	ja	ja

Die zur Zusatznutzenbewertung von Brivaracetam gegenüber den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin für einen indirekten Vergleich mit dem Brückenkomparator “Placebo” herangezogenen Studien sind zur Durchführung dieses Vergleiches anhand von medizinischen und methodischen Gesichtspunkten geeignet. Wie in den Abschnitten 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2.1 und 4.4.1 ausführlich beschrieben, sind die in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen äquivalent und vergleichbar. Weiterhin sind die erhobenen Endpunkte vergleichbar operationalisiert, so dass ein studienübergreifender indirekter Vergleich durchgeführt werden kann.

In diesem Abschnitt sind auch die Vergleiche zwischen Lacosamid bzw. Eslicarbazepin und Placebo dargestellt.

Zur Zusatznutzenbewertung von Brivaracetam wurden sowohl indirekte Vergleiche gegen die Einzeldosierungen der Vergleichswirkstoffe, als auch gegen die zusammengenommenen Dosierungen (gepoolten Dosierungen) der einzelnen Vergleichswirkstoffen durchgeführt. Darüber hinaus wurde auch ein Vergleich gegen die kombinierten Ergebnisse der beiden

Vergleichswirkstoffe durchgeführt (zusammengenommenen Dosierungen). Unter kombinierten Ergebnissen werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse aller 9 Vergleichsstudien verstanden (4 Lacosamid-Studien und 5 Eslicarbazepin-Studien).

Die Analyse zusammengenommener Dosierungen zu einzelnen Vergleichswirkstoffen wird in den Ergebnisbeschreibungen auch durch den Zusatz „(Gesamt)“ kenntlich gemacht, bzw. als „Gesamt“ bezeichnet.

Alle Ergebnisse werden nicht nur hinsichtlich des Effektmaßes „Relatives Risiko“ beschrieben, sondern auch bezüglich der Effektmaße des Odds Ratios und der Risikodifferenz (Anhang, Modul 5). Diese Analysen werden als methodische Sensitivitätsanalysen zur Verfügung gestellt (UCB Pharma GmbH, 2015a; UCB Pharma GmbH, 2015g).

4.3.2.1.3.1 Anfallsfreiheit – indirekte Vergleiche aus RCT

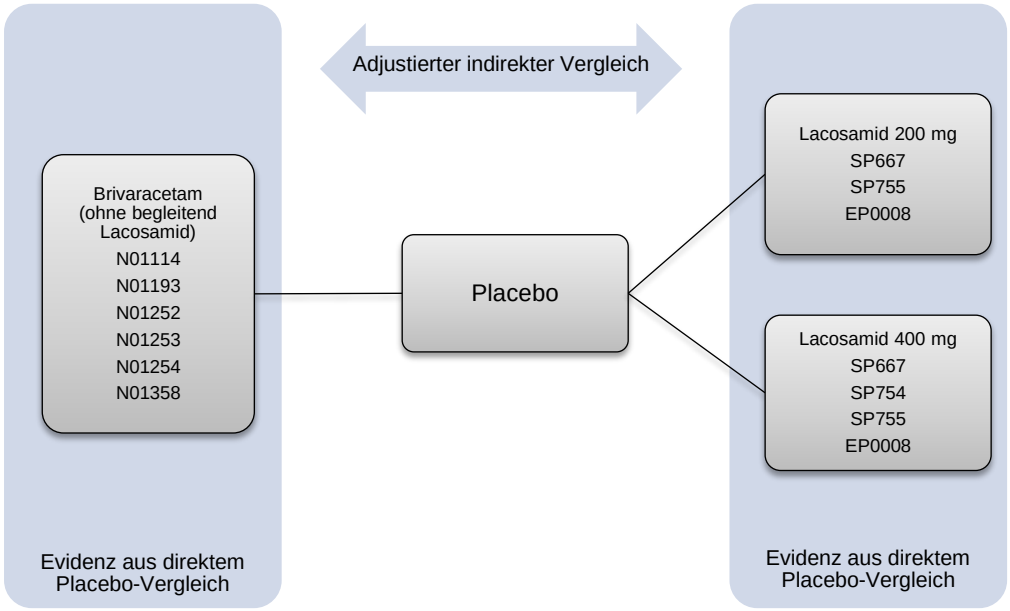
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

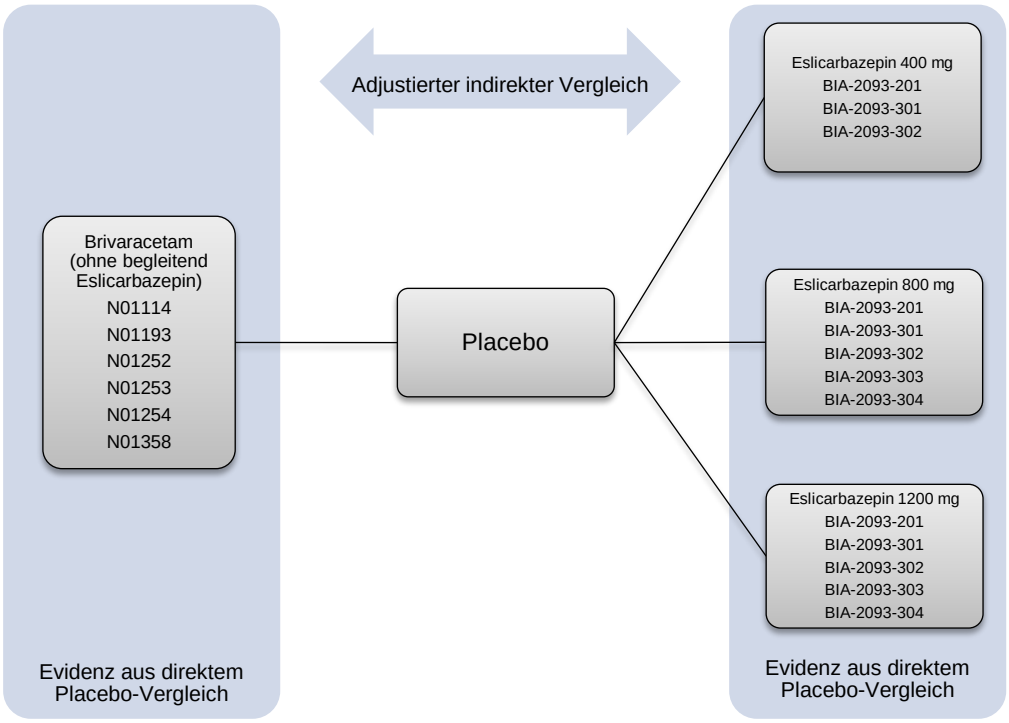
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Brivaracetam	Lacosamid	Eslicarbazepin	Placebo
6	N01114	●			●
	N01193	●			●
	N01252	●			●
	N01253	●			●
	N01254	●			●
	N01358	●			●
4	SP667		●		●
	SP754		●		●
	SP755		●		●
	EP0008		●		●
5	BIA-2093-201			●	●
	BIA-2093-301			●	●
	BIA-2093-302			●	●
	BIA-2093-303			●	●
	BIA-2093-304			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



(A)



(B)

Abbildung 64: Netzwerkstruktur der indirekten Vergleiche Brivaracetam versus Lacosamid (A) und Brivaracetam versus Eslicarbazepin (B) für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts „Anfallsfreiheit“

Studie	Operationalisierung
SP667	Der Endpunkt „Anfallsfreiheit“ wird durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten operationalisiert, bei denen während der Erhaltungsphase keine Anfälle auftraten. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten (Anzahl der Patienten in den Populationen siehe nachfolgenden Text sowie Anhang 4-E).
SP754	siehe SP667
SP755	siehe SP667
EP0008	siehe SP667
BIA-2093-201	Der Endpunkt „Anfallsfreiheit“ wird durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten operationalisiert, bei denen während der Erhaltungsphase keine Anfälle auftraten. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
BIA-2093-301	siehe BIA-2093-201
BIA-2093-302	siehe BIA-2093-201
BIA-2093-303	siehe BIA-2093-201
BIA-2093-304	siehe BIA-2093-201
FAS: Full analysis set, ITT-Population: Intention to treat-Population	

Die Auswertung der Studiendaten für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ wurde sowohl für die Brivaracetam-Studien als auch für die Eslicarbazepin-Studien anhand der ITT-Population vorgenommen. Für die Lacosamid-Studien sind die ITT-Daten nicht berichtet, die Auswertung erfolgt daher anhand der FAS-Population. Die Patientenzahlen der ITT bzw. FAS-Populationen werden im Folgenden im Vergleich zur Anzahl der randomisierten Patienten aufgelistet.

Für die Studie SP667 wurden 107 Patienten im Behandlungsarm 200 mg/Tag Lacosamid berücksichtigt (identisch zur randomisierten Anzahl), 107 für 400 mg/Tag Lacosamid (im Gegensatz zu 109 Patienten), 214 für Lacosamid (Gesamt) (gegenüber 216 Patienten) und 96 Patienten im Behandlungsarm Placebo (gegenüber 98 Patienten). Für die Studie SP754 wurden für 400 mg/Tag Lacosamid (identisch zu Lacosamid Gesamt) 201 Patienten ausgewertet im Vergleich zu 204 randomisierter Patienten, sowie 104 Patienten im Placebo-Arm (identisch zur Anzahl). Für die Studie SP755 konnten im Studienarm 200 mg/Tag Lacosamid 160 Patienten (gegenüber 163 Patienten), für 400 mg/Tag Lacosamid 158 Patienten (gegenüber 159 Patienten), für Lacosamid (Gesamt) 318 (gegenüber 322 Patienten) Patienten berücksichtigt werden und im Studienarm Placebo 159 (gegenüber 163 Patienten) Patienten. Für die Studie EP0008 wurden die Daten von 182 Patienten (gegenüber 183 Patienten) für 200 mg/Tag Lacosamid ausgewertet, für 400 mg/Tag von 179 Patienten (gegenüber 181 Patienten), Lacosamid (Gesamt) von 361 (gegenüber 364 Patienten) und für Placebo von 183 (Patienten gegenüber 184 Patienten).

Insgesamt erscheint aufgrund der geringen Abweichung der Anzahl analysierter Patienten von der Anzahl randomisierter Patienten eine nennenswerte Verzerrung durch die Nichtberücksichtigung weniger Patienten unwahrscheinlich.

Die Operationalisierung des Endpunktes für die Brivaracetam-Studien ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 beschrieben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts „Anfallsfreiheit“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SP667	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP754	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP755	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EP0008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIA-2093-201	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
BIA-2093-301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIA-2093-302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIA-2093-303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIA-2093-304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie in 4.3.2.1.2.2 beschrieben, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle eingeschlossenen Studien zu Lacosamid und alle Studien zu Eslicarbazepin, ausgenommen der BIA-2093-201, als niedrig angesehen. Für die Studie BIA-2093-201 ist demzufolge auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene hoch. Da studienübergreifend ein doppelblindes Design gewählt wurde, war die Verblindung der Endpunkterheber jeweils gewährleistet. Die Häufigkeit epileptischer Anfälle wurde innerhalb des Full Analysis Set (betreffend

Lacosamid-Studien) bzw. der ITT-Population (betreffend Eslicarbazepin-Studien) ausgewertet, womit das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ adäquat umgesetzt erscheint. Die Patienten verfügten über ein Tagebuch, in welchem sie auftretende Anfälle dokumentierten. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem liegen für die Lacosamid-Studien alle Originalresultate aus den klinischen Studienberichten vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Anfallsfreiheit“ als niedrig eingestuft.

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

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse der einzelnen Studien für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ nachfolgend zusammen mit den jeweiligen Meta-Analysen dargestellt und beschrieben.

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.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden alle verfügbaren Daten in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossen. Einige der zugelassenen Dosierungen der Vergleichswirkstoffe werden nicht in allen für die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersucht. Studien, die eine gegebene Dosierung nicht untersuchten, werden in den entsprechenden Abschnitten nicht aufgeführt. Das Design der in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Vergleichswirkstoff-Studien ist in Tabelle 4-61, Tabelle 4-62, Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64 dargestellt.

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen Brivaracetam und den Vergleichswirkstoffen vor. Die Zusatznutzenbewertung von Brivaracetam wird anhand eines adjustierten indirekten Vergleiches über den Brückenkomparator “Placebo” durchgeführt.

Eine Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen, oder innerhalb eines indirekten Vergleiches mit komplexer Netzwerkstruktur entfällt daher.

Ergebnisse aus direkten Vergleichen (Vergleichswirkstoff vs. Placebo)

Die Studien zu den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin schließen äquivalente Patientenpopulationen ein und erheben den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ anhand einer vergleichbaren Operationalisierung, siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1 und Tabelle 4-68. Die Ergebnisse lassen sich daher nach medizinischen und methodischen Gesichtspunkten für beide Vergleichswirkstoffe durch Meta-Analysen zusammenfassend beschreiben. Unter Berücksichtigung der Studienpopulationen und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gegeben, siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	8/182 (4,4)	0/183 (0,0)	17,09 [0,99; 293,97]; 0,0505 17,88 [1,02; 312,06]; 0,0481 0,04 [0,01; 0,08]; 0,0061
SP667	1/107 (0,9)	0/96 (0,0)	2,69 [0,11; 65,37]; 0,5424 2,72 [0,11; 67,52]; 0,5418 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,4857
SP755	5/160 (3,1)	3/159 (1,9)	1,66 [0,40; 6,81]; 0,4845 1,68 [0,39; 7,14]; 0,4840 0,01 [-0,02; 0,05]; 0,4788
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	2,94 [0,73; 11,86]; 0,1292	I^2=16,3%	p=0,3027

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

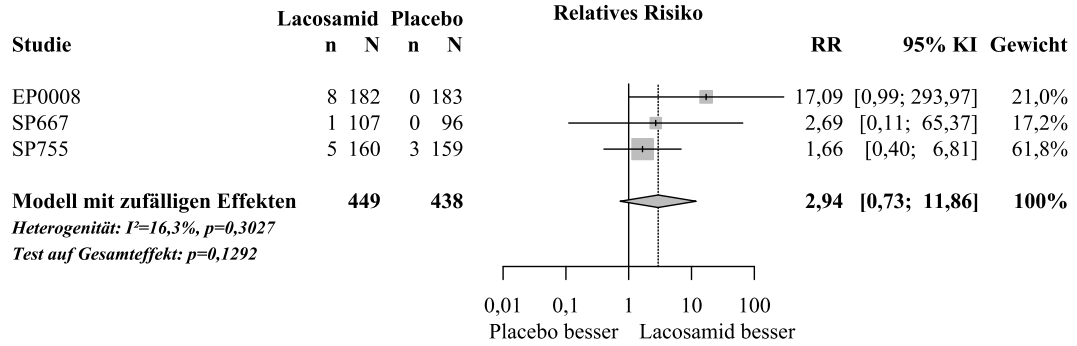


Abbildung 65: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ zeigte eine Meta-Analyse einen numerischen Vorteil von 200 mg/Tag Lacosamid gegenüber Placebo. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 200 mg/Tag Lacosamid erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	8/179 (4,5)	0/183 (0,0)	17,38 [1,01; 298,85]; 0,0492 18,19 [1,04; 317,54]; 0,0468 0,04 [0,01; 0,08]; 0,0060
SP667	5/107 (4,7)	0/96 (0,0)	9,88 [0,55; 176,36]; 0,1193 10,36 [0,57; 189,80]; 0,1152 0,05 [0,00; 0,09]; 0,0367
SP754	4/201 (2,0)	0/104 (0,0)	4,68 [0,25; 86,07]; 0,2991 4,76 [0,25; 89,30]; 0,2967 0,02 [0,00; 0,04]; 0,1076
SP755	3/158 (1,9)	3/159 (1,9)	1,01 [0,21; 4,91]; 0,9938 1,01 [0,20; 5,06]; 0,9938 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9938
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	3,78 [0,85; 16,76]; 0,0804	I²=32,6%	p=0,2166
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

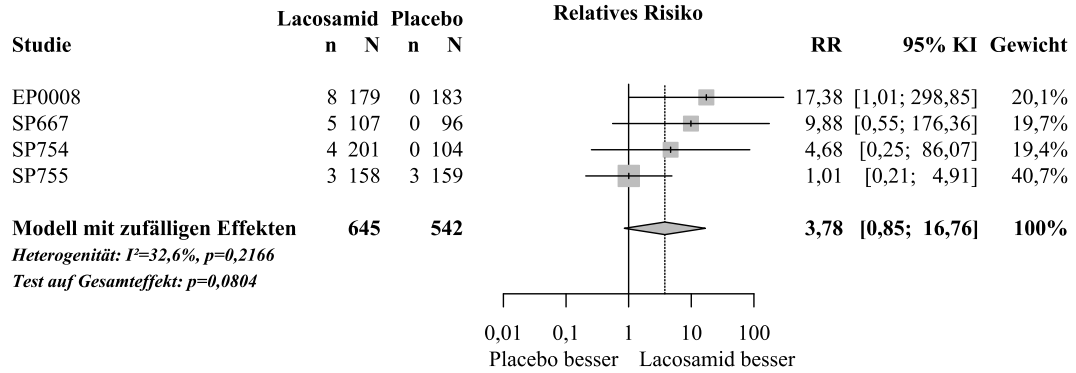


Abbildung 66: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ zeigte eine Meta-Analyse einen numerischen Vorteil von 400 mg/Tag Lacosamid gegenüber Placebo. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 400 mg/Tag Lacosamid erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	16/361 (4,4)	0/183 (0,0)	16,77 [1,01; 278,02]; 0,0490 17,53 [1,05; 293,80]; 0,0465 0,04 [0,02; 0,07]; 0,0001
SP667	6/214 (2,8)	0/96 (0,0)	5,87 [0,33; 103,07]; 0,2264 6,02 [0,34; 107,89]; 0,2230 0,03 [0,00; 0,05]; 0,0415
SP754	4/201 (2,0)	0/104 (0,0)	4,68 [0,25; 86,07]; 0,2991 4,76 [0,25; 89,30]; 0,2967 0,02 [0,00; 0,04]; 0,1076
SP755	8/318 (2,5)	3/159 (1,9)	1,33 [0,36; 4,96]; 0,6676 1,34 [0,35; 5,13]; 0,6672 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,6512
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	3,17 [0,91; 11,01]; 0,0692	I^2=19,2%	p=0,2943
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

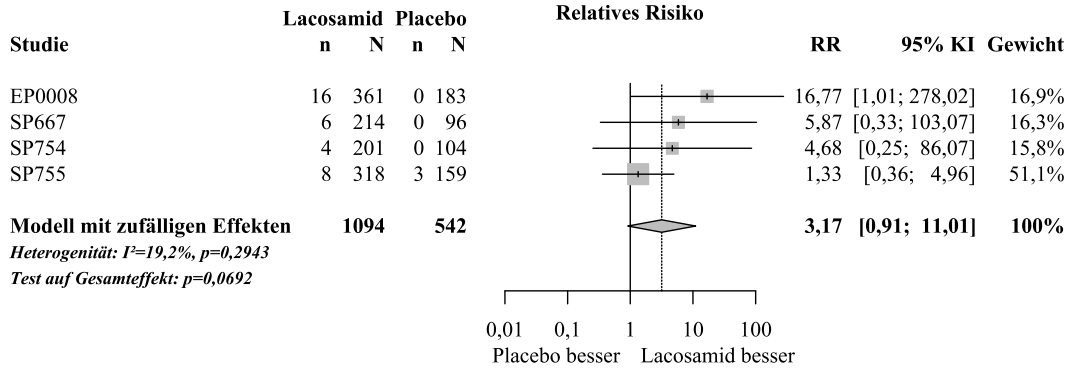


Abbildung 67: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ zeigte eine Meta-Analyse einen numerischen Vorteil von Lacosamid (Gesamt) gegenüber Placebo. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Lacosamid (Gesamt) erreichte keine statistische Signifikanz.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-201	5/50 (10,0)	5/47 (10,6)	0,94 [0,29; 3,04]; 0,9177 0,93 [0,25; 3,46]; 0,9177 -0,01 [-0,13; 0,11]; 0,9178
BIA-2093-301	2/99 (2,0)	2/102 (2,0)	1,03 [0,15; 7,17]; 0,9759 1,03 [0,14; 7,47]; 0,9759 0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9759
BIA-2093-302	1/96 (1,0)	1/100 (1,0)	1,04 [0,07; 16,42]; 0,9769 1,04 [0,06; 16,90]; 0,9769 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9769
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	0,97 [0,38; 2,50]; 0,9534	I^2=0%	p=0,9955
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

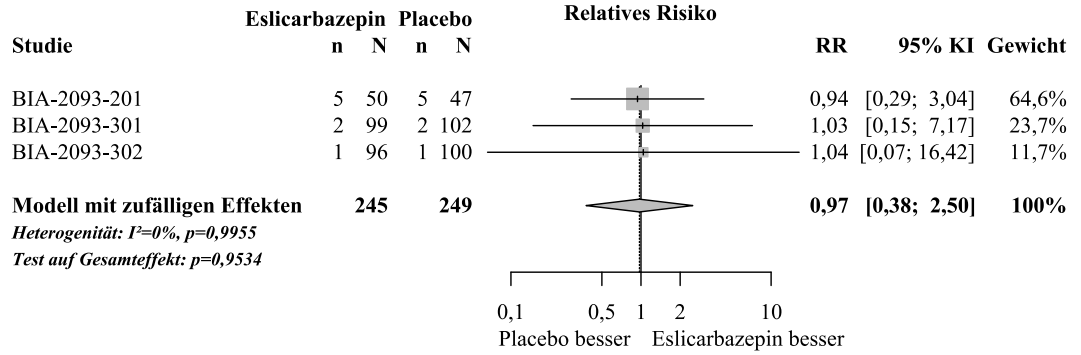


Abbildung 68: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ zeigte eine Meta-Analyse einen numerischen Vorteil von Placebo gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. Die Wirksamkeit von 400 mg/Tag Eslicarbazepin ist hinsichtlich des Endpunkts „Anfallsfreiheit“ nicht signifikant von Placebo unterschiedlich.

Es ist eine besondere Homogenität der 3 Studien festzustellen, mit nahezu identischen Punktschätzern und einem p-Wert für die Homogenität von p>0,99. Diese Beobachtung macht deutlich, dass es aus statistischer Sicht keine Gründe gibt, die Studie BIA-2093-201 für diesen Endpunkt aus dem Studienpool auszuschließen. Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 ergibt keine relevante Abweichung gegenüber der Analyse inklusive dieser Studie (RR=1,03; 95%-KI [0,21; 5,05]; p=0,9670; I^2=0%; Heterogenitäts-p-Wert=0,9949).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-201	9/50 (18,0)	5/47 (10,6)	1,69 [0,61; 4,68]; 0,3113 1,84 [0,57; 5,97]; 0,3074 0,07 [-0,06; 0,21]; 0,2966
BIA-2093-301	4/98 (4,1)	2/102 (2,0)	2,08 [0,39; 11,11]; 0,3908 2,13 [0,38; 11,89]; 0,3897 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,3818
BIA-2093-302	8/100 (8,0)	1/100 (1,0)	8,00 [1,02; 62,79]; 0,0479 8,61 [1,06; 70,17]; 0,0443 0,07 [0,01; 0,13]; 0,0154
BIA-2093-303	4/84 (4,8)	1/84 (1,2)	4,00 [0,46; 35,04]; 0,2106 4,15 [0,45; 37,93]; 0,2075 0,04 [-0,02; 0,09]; 0,1708

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-304	4/200 (2,0)	2/212 (0,9)	2,12 [0,39; 11,45]; 0,3825 2,14 [0,39; 11,83]; 0,3819 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,3754
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,36 [1,19; 4,68]; 0,0145	I^2=0%	p=0,7151

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

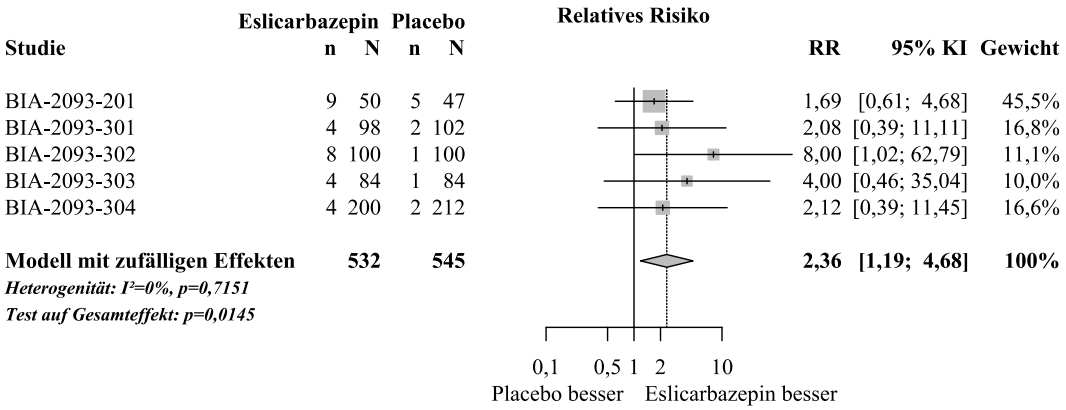


Abbildung 69: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ zeigte eine Meta-Analyse einen numerischen Vorteil von 800 mg/Tag Eslicarbazepin gegenüber Placebo. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 800 mg/Tag Eslicarbazepin erwies sich als statistisch signifikant.

Es ist eine sehr gute Homogenität der 3 Studien festzustellen, mit einem p-Wert für die Homogenität von p>0,71. Diese Beobachtung macht deutlich, dass es aus statistischer Sicht keine Gründe gibt, die Studie BIA-2093-201 für diesen Endpunkt aus dem Studienpool auszuschließen. Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 ergab keine relevante Abweichung gegenüber der Analyse inklusive dieser Studie (RR=3,10; 95%-KI [1,23; 7,87]; p=0,0170; I^2=0%; Heterogenitäts-p-Wert=0,7242).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-201	12/50 (24,0)	4/47 (8,5)	2,82 [0,98; 8,13]; 0,0551 3,39 [1,01; 11,42]; 0,0482 0,15 [0,01; 0,30]; 0,0334
BIA-2093-301	8/98 (8,2)	2/102 (2,0)	4,16 [0,91; 19,12]; 0,0667 4,44 [0,92; 21,48]; 0,0635 0,06 [0,00; 0,12]; 0,0446
BIA-2093-302	4/97 (4,1)	1/100 (1,0)	4,12 [0,47; 36,24]; 0,2014 4,26 [0,47; 38,80]; 0,1987 0,03 [-0,01; 0,08]; 0,1652
BIA-2093-303	3/77 (3,9)	1/84 (1,2)	3,27 [0,35; 30,80]; 0,3000 3,36 [0,34; 33,05]; 0,2979 0,03 [-0,02; 0,08]; 0,2796
BIA-2093-304	4/184 (2,2)	2/212 (0,9)	2,30 [0,43; 12,44]; 0,3318 2,33 [0,42; 12,89]; 0,3312 0,01 [-0,01; 0,04]; 0,3301
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	3,11 [1,56; 6,23]; 0,0013	I^2=0%	p=0,9853
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

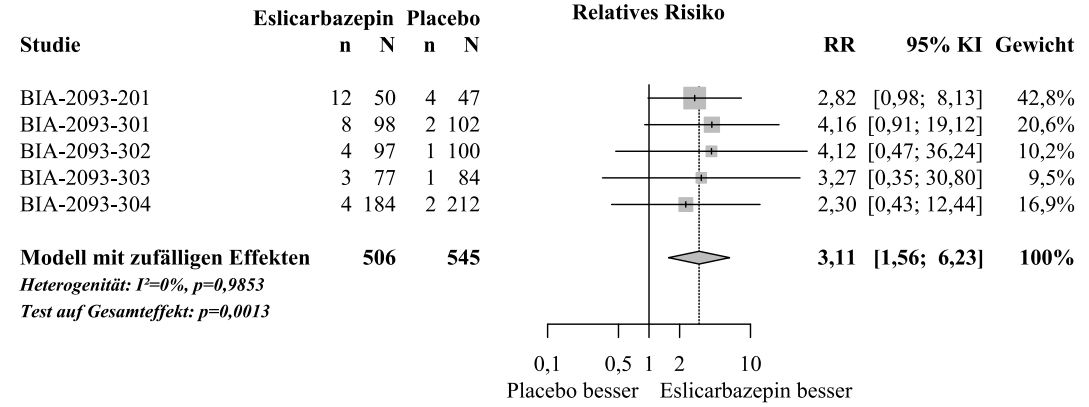


Abbildung 70: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ zeigte eine Meta-Analyse einen numerischen Vorteil von 1200 mg/Tag Eslicarbazepin gegenüber Placebo. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 1200 mg/Tag Eslicarbazepin erwies sich als statistisch signifikant.

Es ist eine besondere Homogenität der 3 Studien festzustellen, mit ähnlichen Punktschätzern und einem p-Wert für die Homogenität von p>0,98. Diese Beobachtung macht deutlich, dass es aus statistischer Sicht keine Gründe gibt, die Studie BIA-2093-201 für diesen Endpunkt aus dem Studienpool auszuschließen. Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 ergab keine relevante Abweichung gegenüber der Analyse inklusive dieser Studie. (RR=3,35; 95%-KI [1,34; 8,38]; 0,0096; I^2=0%; Heterogenitäts-p-Wert=0,9593).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	14/295 (4,7)	2/102 (2,0)	2,42 [0,56; 10,47]; 0,2368 2,49 [0,56; 11,15]; 0,2327 0,03 [-0,01; 0,06]; 0,1319
BIA-2093-302	13/293 (4,4)	1/100 (1,0)	4,44 [0,59; 33,49]; 0,1485 4,60 [0,59; 35,59]; 0,1441 0,03 [0,00; 0,06]; 0,0277
BIA-2093-303	7/161 (4,3)	1/84 (1,2)	3,65 [0,46; 29,19]; 0,2219 3,77 [0,46; 31,19]; 0,2179 0,03 [-0,01; 0,07]; 0,1137
BIA-2093-304	8/384 (2,1)	2/212 (0,9)	2,21 [0,47; 10,30]; 0,3134 2,23 [0,47; 10,62]; 0,3121 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,2476
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,81 [1,19; 6,62]; 0,0179	I^2=0%	p=0,9408

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

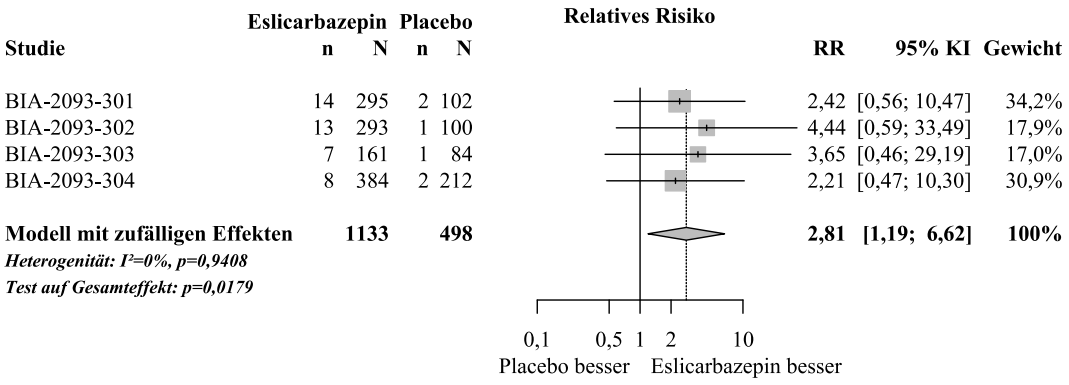


Abbildung 71: Forest-Plot für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ zeigte eine Meta-Analyse einen numerischen Vorteil von Eslicarbazepin (Gesamt) gegenüber Placebo. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Eslicarbazepin (Gesamt) erwies sich als statistisch signifikant. Für die Studie BIA-2093-201 liegt der Endpunkt „Anfallsfreiheit“ nur für die einzelnen Dosierungen vor.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

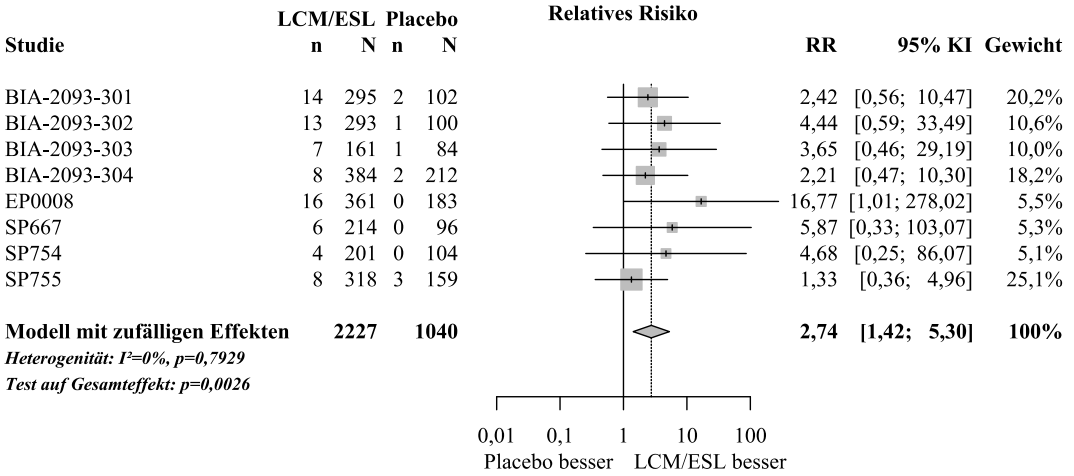


Abbildung 72: Ergebnisse für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ zeigte eine Meta-Analyse der Lacosamid (Gesamt)-Studien sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien einen numerischen Vorteil von Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) gegenüber Placebo. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen

Da das Ereignis „Anfallsfreiheit“ – im Gegensatz zu UE – positiv im Sinne des Patientenwohlbefindens ist, wird in den nachfolgenden Forest-Plots das Relative Risiko der umgekehrten Effektrichtung (1/RR) abgebildet. Im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse zugunsten von Brivaracetam kann somit die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls zur Zusatznutzenbewertung verwendet werden.

Der indirekte Vergleich zwischen Brivaracetam und den Vergleichswirkstoffen für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ ist aus medizinischen und methodischen Gesichtspunkten valide, da die Studien zu Brivaracetam wie auch zu Lacosamid und Eslicarbazepin vergleichbare Patientenpopulationen einschließen (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2.1 und 4.3.2.1.2.2) und eine äquivalente Operationalisierung des Endpunktes „Anfallsfreiheit“ verwendet wird, siehe Tabelle 4-20 und Tabelle 4-68.

Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid

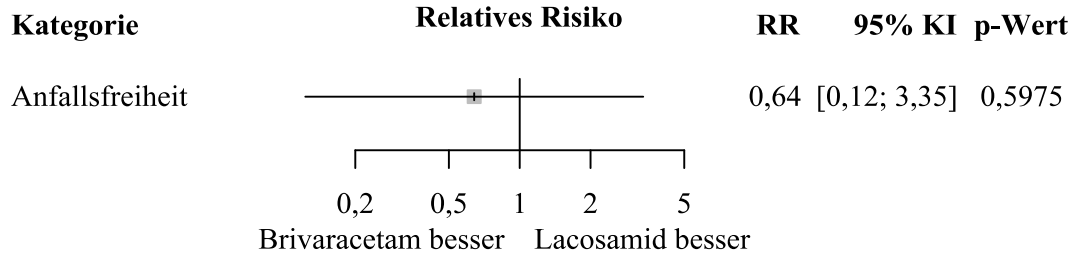


Abbildung 73: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (200 mg/Tag) für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“

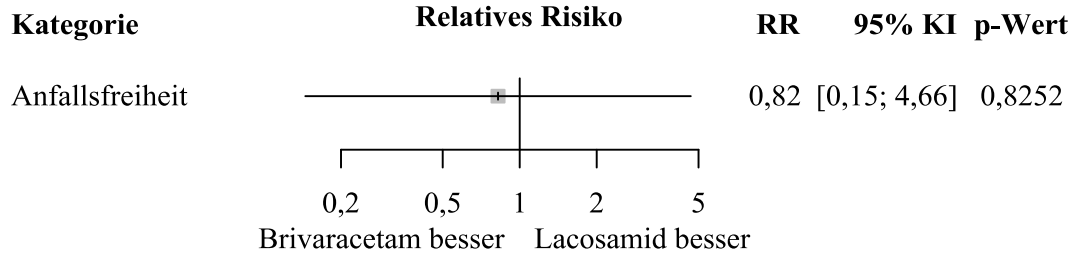


Abbildung 74: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (400 mg/Tag) für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“

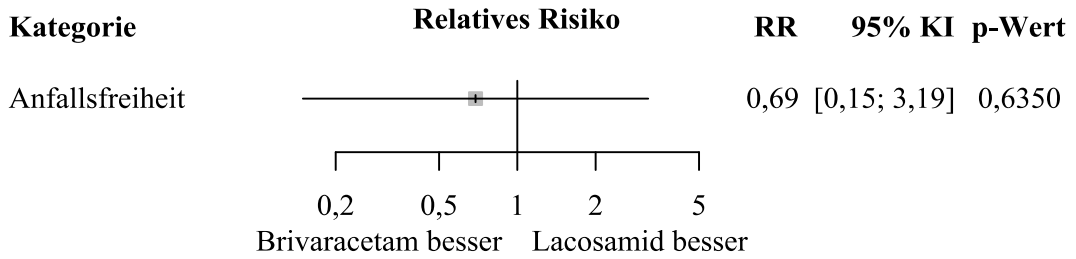


Abbildung 75: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“

Ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und Lacosamid über den Brückenkomparator “Placebo” ergab bei dem Endpunkt „Anfallsfreiheit“ für alle 3 betrachteten Lacosamid-Dosierungen (200 mg/Tag, 400 mg/Tag bzw. Gesamt) einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid, der die statistische Signifikanz nicht erreichte (Vergleich von Brivaracetam mit: 200 mg/Tag Lacosamid RR=0,64; 95%-KI [0,12; 3,35]; p=0,5975; 400 mg/Tag Lacosamid RR=0,82; 95%-KI [0,15; 4,66]; p=0,8252; Lacosamid (Gesamt) RR=0,69; 95%-KI [0,15; 3,19]; p=0,6350).

Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin

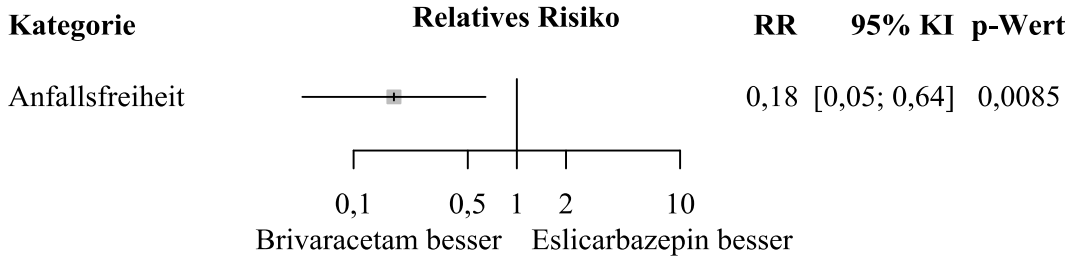


Abbildung 76: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 400 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“

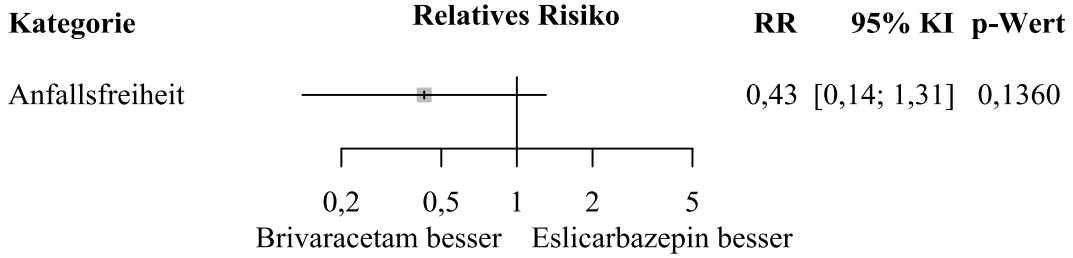


Abbildung 77: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“

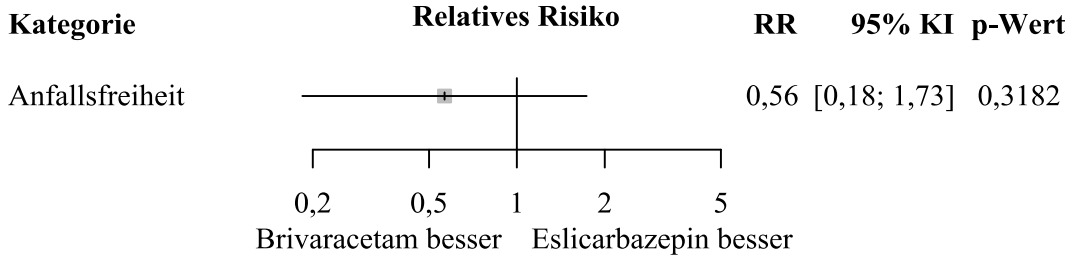


Abbildung 78: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 1200 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“

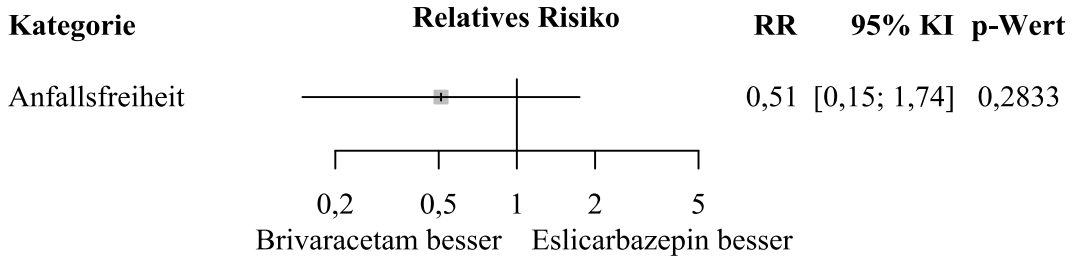


Abbildung 79: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“

Ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und Eslicarbazepin über den Brückenkomparator “Placebo” ergab bei dem Endpunkt „Anfallsfreiheit“ für alle 4 betrachteten Eslicarbazepin-Vergleiche (400 mg/Tag, 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag und Gesamt) einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin, der bei dem Vergleich gegen 400 mg/Tag Eslicarbazepin die statistische Signifikanz erreichte (RR=0,18; 95%-KI [0,05; 0,64]; p=0,0085).

Als Ergebnis des Vergleichs von Brivaracetam mit 800 mg/Tag Eslicarbazepin ergibt sich: RR=0,43; 95%-KI [0,14; 1,31]; p=0,1360; mit 1200 mg/Tag Eslicarbazepin: RR=0,56; 95%-KI [0,18; 1,73]; p=0,3182 und mit Eslicarbazepin (Gesamt): RR=0,51; 95%-KI [0,15; 1,74]; p=0,2833.

Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin - Sensitivitätsanalyse ohne Studie BIA-2093-201

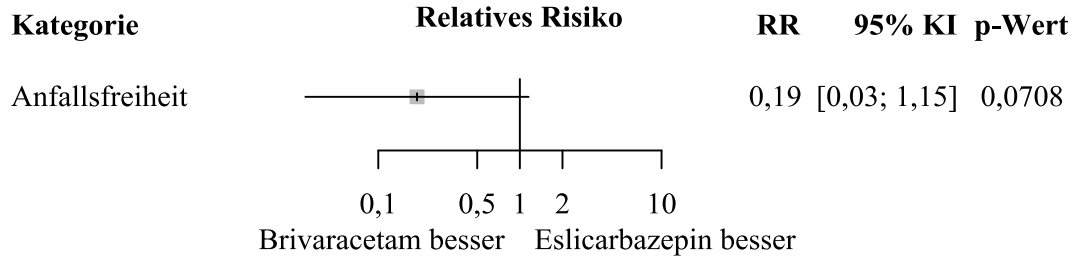


Abbildung 80: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. 400 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ - ohne Studie BIA-2093-201

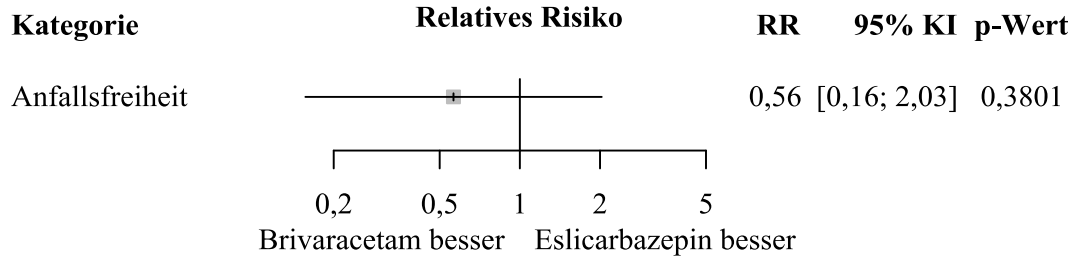


Abbildung 81: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ - ohne Studie BIA-2093-201

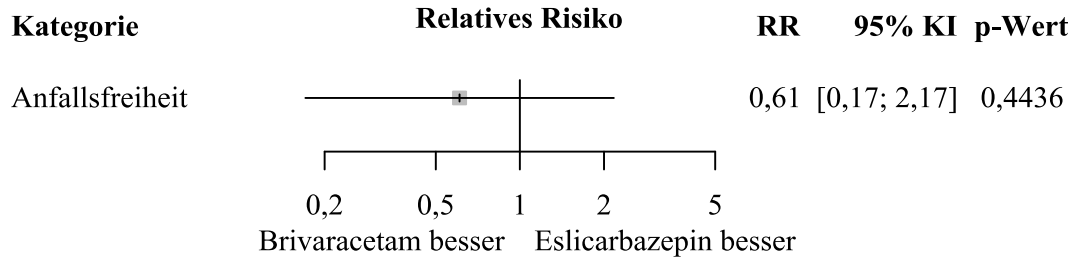


Abbildung 82: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. 1200 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ - ohne Studie BIA-2093-201

In einer Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 ergab der indirekte Vergleich zwischen Brivaracetam und Eslicarbazepin bei dem Endpunkt „Anfallsfreiheit“ je betrachteter Eslicarbazepin-Dosierung einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin, der jeweils keine statistische Signifikanz erreichte (Brivaracetam vs. 400 mg/Tag Eslicarbazepin RR=0,19; 95%-KI [0,03; 1,15]; p=0,0708, Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin: RR=0,56; 95%-KI [0,16; 2,03]; p=0,3801, Brivaracetam vs. 1200 mg/Tag Eslicarbazepin: RR=0,61; 95%-KI [0,17; 2,17]; p=0,4436). Wenn die Studie BIA-2093-201 aus dem Studienpool ausgeschlossen wird, ist das Relative Risiko für den Vergleich mit 400 mg/Tag Eslicarbazepin nicht mehr signifikant von 1 unterschiedlich (p=0,0708).

Da der Punktschätzer der Studie BIA-2093-201 nicht nur homogen, sondern z. B. für die 400 mg/Tag Dosierung nahezu identisch zu den Punktschätzern der anderen eingeschlossenen Studie ist, besteht kein statistisch herleitbarer Grund, diese Studie für den betrachteten Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus dem Studienpool auszuschließen.

Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin

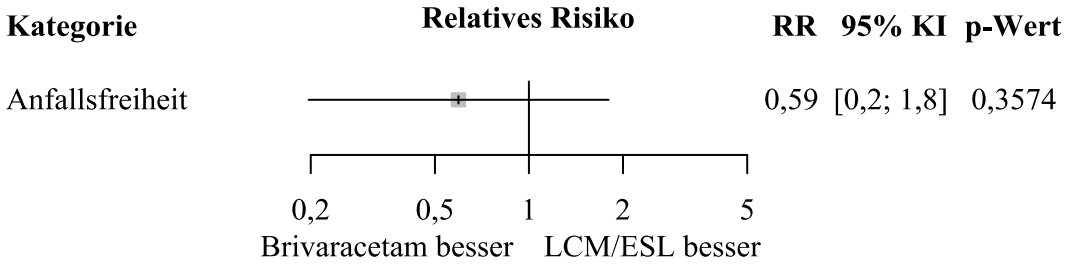


Abbildung 83: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“

Ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) über den Brückenkomparator “Placebo” ergab für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ einen numerischen Vorteil von Brivaracetam, der die statistische Signifikanz nicht erreichte (RR=0,59; 95%-KI [0,20; 1,80]; p=0,3574). Für die Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) konnte keine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 durchgeführt werden, da die Anfallsfreiheitsraten nur für einzelne Dosierungen, nicht aber über den Gesamtzeitraum berichtet wurden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

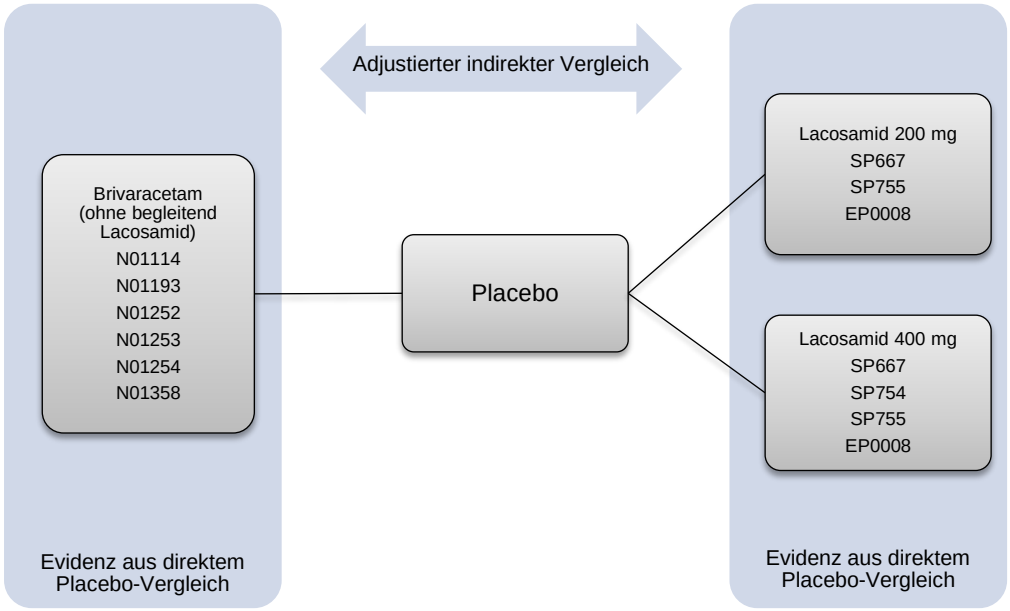
4.3.2.1.3.2 50%-Responder-Rate – indirekte Vergleiche aus RCT

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

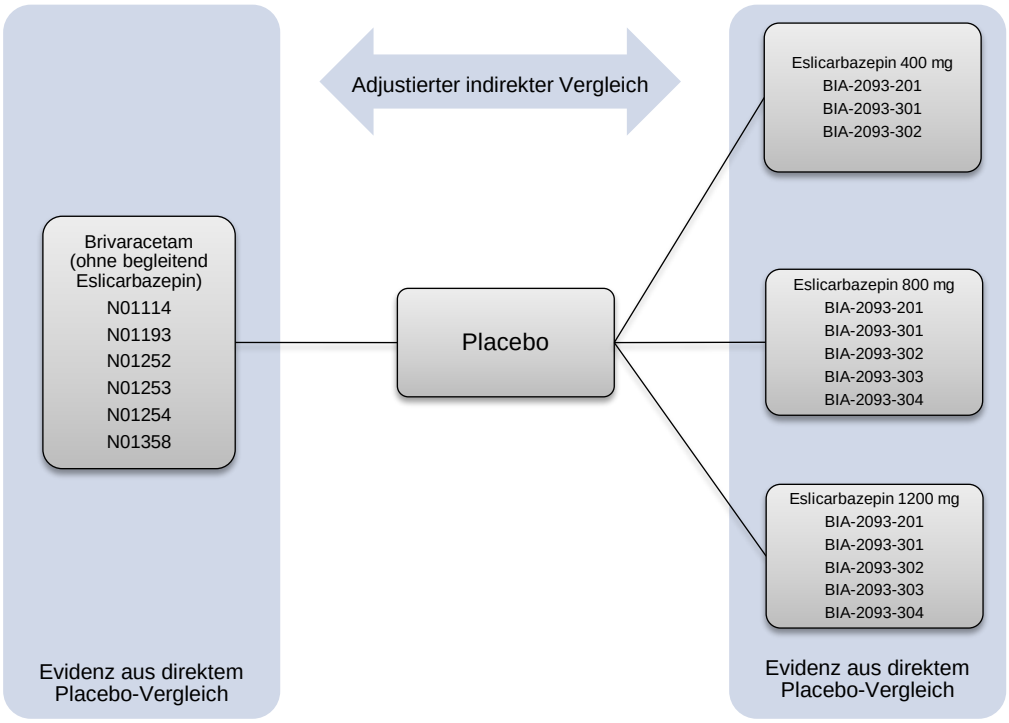
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Brivaracetam	Lacosamid	Eslicarbazepin	Placebo
6	N01114	●			●
	N01193	●			●
	N01252	●			●
	N01253	●			●
	N01254	●			●
	N01358	●			●
4	SP667		●		●
	SP754		●		●
	SP755		●		●
	EP0008		●		●
5	BIA-2093-201			●	●
	BIA-2093-301			●	●
	BIA-2093-302			●	●
	BIA-2093-303			●	●
	BIA-2093-304			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



(A)



(B)

Abbildung 84: Netzwerkstruktur der indirekten Vergleiche Brivaracetam versus Lacosamid (A) und Brivaracetam versus Eslicarbazepin (B) für Endpunkt „50%-Responder-Rate“

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts „50%-Responder-Rate“

Studie	**Operationalisierung**
SP667	Die „50%-Responder-Rate“ wurde durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten operationalisiert, die in der Erhaltungsphase eine Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle von ≥50% im Vergleich zur Baseline-Phase erreichten. Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten (Anzahl der Patienten in den Populationen siehe nachfolgenden Text sowie Anhang 4-E).
SP754	siehe SP667
SP755	siehe SP667
EP0008	siehe SP667
BIA-2093-201	Die „50%-Responder-Rate“ wurde durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten operationalisiert, die in der Erhaltungsphase eine Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle von ≥50% im Vergleich zur Baseline-Phase erreichten. Die Auswertung erfolgte auf Basis des ITT-Population, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
BIA-2093-301	siehe BIA-2093-201
BIA-2093-302	siehe BIA-2093-201
BIA-2093-303	siehe BIA-2093-201
BIA-2093-304	siehe BIA-2093-201
FAS: Full analysis set, ITT-Population: Intention to treat-Population	

Die Auswertung der Studiendaten für den Endpunkt „50%-Responder Rate“ wurde sowohl für die Brivaracetam-Studien als auch für die Eslicarbazepin-Studien anhand der ITT-Population vorgenommen. Für die Lacosamid-Studien erfolgte die Auswertung anhand der FAS-Population, während für die Eslicarbazepin-Studien die ITT-Population betrachtet wurde. Die Patientenzahlen der ITT- bzw. FAS-Populationen werden im Folgenden im Vergleich zur Anzahl der randomisierten Patienten gelistet.

Für die Studie SP667 wurden 107 Patienten im Behandlungsarm 200 mg/Tag Lacosamid berücksichtigt (identisch zur randomisierten Anzahl), 107 für 400 mg/Tag Lacosamid (gegenüber 109 Patienten), 214 für Lacosamid (Gesamt) (gegenüber 216 Patienten) und 96 Patienten im Behandlungsarm Placebo (gegenüber 98 Patienten). Für die Studie SP754 wurden für 400 mg/Tag Lacosamid (identisch zu Lacosamid Gesamt) 201 Patienten ausgewertet im Vergleich zu 204 randomisierten Patienten, sowie 104 Patienten im Placebo-Arm (identisch zur randomisierten Anzahl). Für die Studie SP755 konnten im Studienarm 200 mg/Tag Lacosamid 160 Patienten (gegenüber 163 Patienten), für 400 mg/Tag Lacosamid 158 Patienten (gegenüber 159 Patienten), für Lacosamid (Gesamt) 318 Patienten (gegenüber 322 Patienten) berücksichtigt werden und im Studienarm Placebo 159 Patienten (gegenüber 163 Patienten). Für die Studie EP0008 wurden die Daten von 182 Patienten (gegenüber 183 Patienten) für 200 mg/Tag Lacosamid ausgewertet, für 400 mg/Tag von 179 Patienten

(gegenüber 181 Patienten), Lacosamid (Gesamt) von 361 (gegenüber 364 Patienten) und für Placebo von 183 Patienten (gegenüber 184 Patienten).

Insgesamt erscheint aufgrund der geringen Abweichung der Anzahl analysierter Patienten von der Anzahl randomisierter Patienten eine nennenswerte Verzerrung durch die Nichtberücksichtigung weniger Patienten unwahrscheinlich.

Die Operationalisierung des Endpunktes für die Brivaracetam-Studien ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 beschrieben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SP667	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP754	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP755	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EP0008	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIA-2093-201	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
BIA-2093-301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIA-2093-302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIA-2093-303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIA-2093-304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie in 4.3.2.1.2.2 beschrieben, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle eingeschlossenen Studien zu Lacosamid und alle Studien zu Eslicarbazepin, ausgenommen BIA-2093-201, als niedrig angesehen. Für die Studie BIA-2093-201 ist demzufolge auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene hoch. Da studienübergreifend ein doppelblindes Design gewählt wurde, war die Verblindung der Endpunkterheber jeweils gewährleistet. Die

Häufigkeit fokaler Anfälle wurde innerhalb des Full Analysis Set (betreffend Lacosamid-Studien) bzw. der ITT-Population (betreffend Eslicarbazepin-Studien) ausgewertet, womit das ITT-Prinzip für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ adäquat umgesetzt erscheint. Die Patienten verfügten über ein Tagebuch, in welches sie bei auftretendem Anfall einen Eintrag dokumentierten. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem liegen für die Lacosamid-Studien alle Originalresultate aus den klinischen Studienberichten vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „50%-Responder-Rate“ wird als niedrig eingestuft.

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

Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse der einzelnen Studien für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ nachfolgend zusammen mit den jeweiligen Meta-Analysen dargestellt und beschrieben.

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.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden alle verfügbaren Daten in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossen. Einige der zugelassenen Dosierungen der Vergleichswirkstoffe werden nicht in allen für die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersucht. Studien, die eine gegebene Dosierung nicht untersuchten, werden in den entsprechenden Ergebnisdarstellungen nicht aufgeführt. Das Design der in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Studien zu den Vergleichswirkstoffen ist in den Tabelle 4-61, Tabelle 4-62, Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64 dargestellt.

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen Brivaracetam und den Vergleichswirkstoffen vor. Die Zusatznutzenbewertung von Brivaracetam wird anhand eines

adjustierten indirekten Vergleiches über den Brückenkomparator "Placebo" durchgeführt. Eine Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen, oder innerhalb eines indirekten Vergleiches mit komplexer Netzwerkstruktur entfällt daher.

Ergebnisse aus direkten Vergleichen (Vergleichswirkstoff vs. Placebo)

Die Studien zu den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin schließen äquivalente Patientenpopulationen ein und erheben den Endpunkt „50%-Responder-Rate" anhand einer vergleichbaren Operationalisierung, siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1 und Tabelle 4-78. Die Ergebnisse lassen sich daher nach medizinischen und methodischen Gesichtspunkten für beide Vergleichswirkstoffe durch Meta-Analysen zusammenfassend beschreiben. Unter Berücksichtigung der Studienpopulationen und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gegeben, siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht-reineuropäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate" aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	70/182 (38,5)	36/183 (19,7)	1,96 [1,38; 2,76]; 0,0001 2,55 [1,59; 4,09]; <0,0001 0,19 [0,10; 0,28]; <0,0001
SP667	35/107 (32,7)	21/96 (21,9)	1,50 [0,94; 2,38]; 0,0903 1,74 [0,92; 3,26]; 0,0863 0,11 [-0,01; 0,23]; 0,0803
SP755	56/160 (35,0)	41/159 (25,8)	1,36 [0,97; 1,90]; 0,0763 1,55 [0,96; 2,51]; 0,0745 0,09 [-0,01; 0,19]; 0,0721
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,59 [1,27; 2,01]; <0,0001	I^2=12,5%	p=0,3189

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

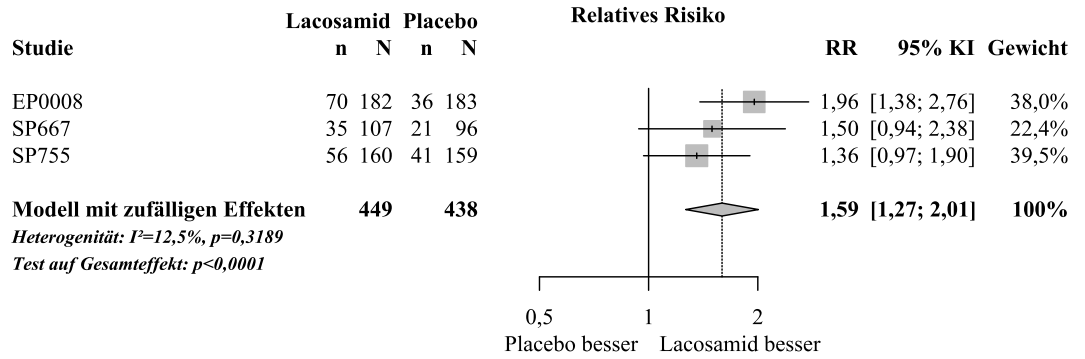


Abbildung 85: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme häufiger eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50% erreichten als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 200 mg/Tag Lacosamid erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	88/179 (49,2)	36/183 (19,7)	2,50 [1,80; 3,47]; <0,0001 3,95 [2,47; 6,30]; <0,0001 0,29 [0,20; 0,39]; <0,0001
SP667	44/107 (41,1)	21/96 (21,9)	1,88 [1,21; 2,92]; 0,0050 2,49 [1,34; 4,63]; 0,0038 0,19 [0,07; 0,32]; 0,0025
SP754	77/201 (38,3)	19/104 (18,3)	2,10 [1,35; 3,26]; 0,0010 2,78 [1,57; 4,93]; 0,0005 0,20 [0,10; 0,30]; <0,0001
SP755	64/158 (40,5)	41/159 (25,8)	1,57 [1,14; 2,17]; 0,0064 1,96 [1,22; 3,16]; 0,0057 0,15 [0,04; 0,25]; 0,0048
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,98 [1,59; 2,46]; <0,0001	I^2=25,3%	p=0,2598
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

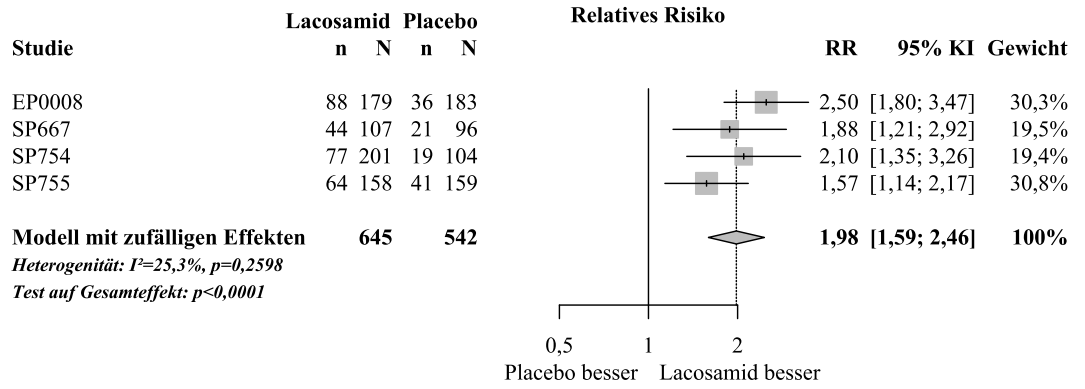


Abbildung 86: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme häufiger eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50% erreichten als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 400 mg/Tag Lacosamid erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	158/361 (43,8)	36/183 (19,7)	2,22 [1,62; 3,05]; <0,0001 3,18 [2,09; 4,84]; <0,0001 0,24 [0,16; 0,32]; <0,0001
SP667	79/214 (36,9)	21/96 (21,9)	1,69 [1,11; 2,56]; 0,0138 2,09 [1,20; 3,65]; 0,0096 0,15 [0,05; 0,26]; 0,0050
SP754	77/201 (38,3)	19/104 (18,3)	2,10 [1,35; 3,26]; 0,0010 2,78 [1,57; 4,93]; 0,0005 0,20 [0,10; 0,30]; <0,0001
SP755	120/318 (37,7)	41/159 (25,8)	1,46 [1,09; 1,97]; 0,0126 1,74 [1,14; 2,66]; 0,0097 0,12 [0,03; 0,21]; 0,0067
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,82 [1,48; 2,25]; <0,0001	I²=27,6%	p=0,2464
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

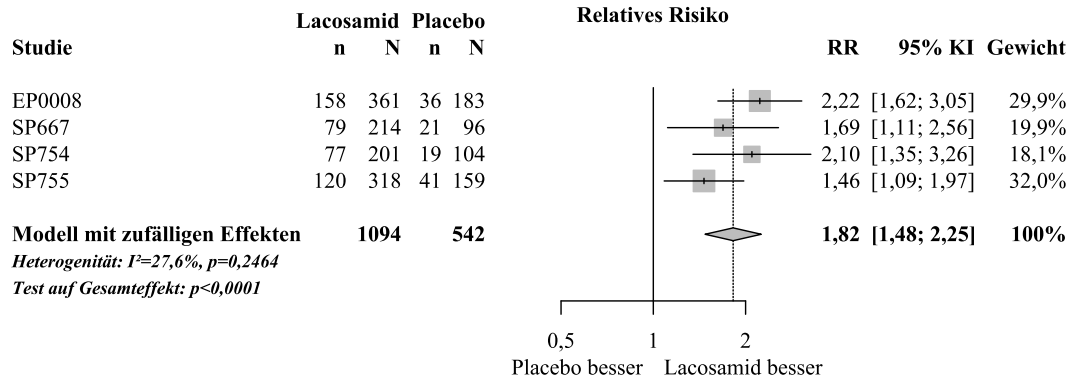


Abbildung 87: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme häufiger eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50% erreichten als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Lacosamid (Gesamt) erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-201	21/50 (42,0)	16/47 (34,0)	1,23 [0,74; 2,06]; 0,4234 1,40 [0,62; 3,20]; 0,4207 0,08 [-0,11; 0,27]; 0,4179
BIA-2093-301	23/99 (23,2)	20/102 (19,6)	1,18 [0,70; 2,02]; 0,5318 1,24 [0,63; 2,44]; 0,5314 0,04 [-0,08; 0,15]; 0,5310
BIA-2093-302	16/96 (16,7)	13/100 (13,0)	1,28 [0,65; 2,52]; 0,4714 1,34 [0,61; 2,96]; 0,4708 0,04 [-0,06; 0,14]; 0,4702
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,23 [0,89; 1,70]; 0,2180	I^2=0%	p=0,9835
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

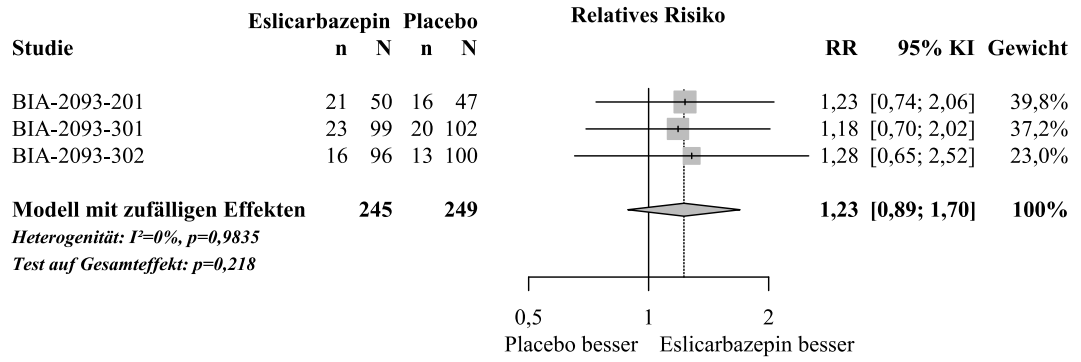


Abbildung 88: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme numerisch häufiger eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50% erreichten als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 400 mg/Tag Eslicarbazepin erreichte sowohl bei den Einzelstudien als auch bei der Meta-Analyse keine statistische Signifikanz.

Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 (RR=1,22; 95%-KI [0,80; 1,85]; p=0,3489; I^2=0%; Heterogenitäts-p-Wert=0,8573) ergab keine relevante Abweichung gegenüber der Analyse inklusive dieser Studie.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-201	29/50 (58,0)	18/47 (38,3)	1,51 [0,98; 2,33]; 0,0602 2,22 [0,99; 5,02]; 0,0539 0,20 [0,00; 0,39]; 0,0477
BIA-2093-301	33/98 (33,7)	20/102 (19,6)	1,72 [1,06; 2,78]; 0,0276 2,08 [1,09; 3,96]; 0,0256 0,14 [0,02; 0,26]; 0,0229
BIA-2093-302	40/100 (40,0)	13/100 (13,0)	3,08 [1,76; 5,39]; <0,0001 4,46 [2,20; 9,05]; <0,0001 0,27 [0,15; 0,39]; <0,0001
BIA-2093-303	29/84 (34,5)	19/84 (22,6)	1,53 [0,93; 2,50]; 0,0928 1,80 [0,91; 3,56]; 0,0895 0,12 [-0,02; 0,25]; 0,0849
BIA-2093-304	61/200 (30,5)	49/212 (23,1)	1,32 [0,96; 1,82]; 0,0920 1,46 [0,94; 2,26]; 0,0911 0,07 [-0,01; 0,16]; 0,0900

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,66 [1,28; 2,16]; 0,0001	I^2=41,5%	p=0,1448
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

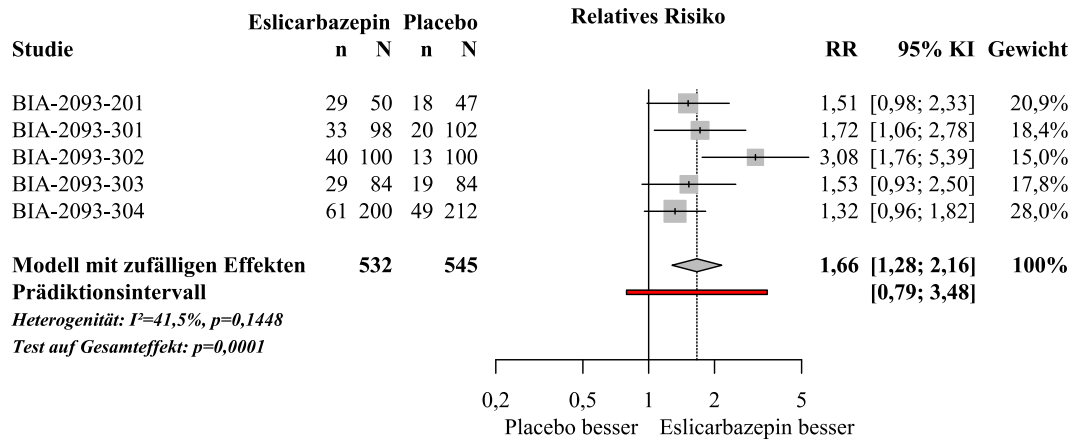


Abbildung 89: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme häufiger eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50% erreichten als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2). Zur weiterführenden Untersuchung wurde das Prädiktionsintervall berechnet und eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Studie BIA-2093-201 durchgeführt. Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Der numerische Unterschied zugunsten von 800 mg/Tag Eslicarbazepin erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-85: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	**Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse**	**Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung**	**Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%**	**≥2 Studien statistisch signifikant**	**≥50% des Gewichts statistisch signifikant**	**gleich-gerichtete Effekte**
50%-Responder-Rate	[0,79; 3,48]	ja	ja	ja	nein (33,4%)	nein

Das Prädiktionsintervall beträgt [0,79; 3,48], es liegen keine gleichgerichteten Effekte vor. Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 führt zu RR=1,73; 95%-KI [1,23; 2,43]; p=0,0017; I^2=55,5%; Heterogenitäts-p-Wert=0,0806. Für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ führt der Ausschluss der Studie BIA-2093-201 ebenso zu heterogenen Resultaten.

Ursächlich für die Heterogenität ist nicht die Studie BIA-2093-201, sondern die Studie BIA-2093-302, die eine ungewöhnlich niedrige Placebo-Rate aufweist. Die Ursache des Hinweises auf Heterogenität erscheint somit identifizierbar. Für weitere Untersuchungen könnte die Studie BIA-2093-302 für diesen Endpunkt und für diese Dosierung ausgeschlossen werden, allerdings kann der meta-analytische Gesamtschätzer unter Einschluss dieser Studie als konservative Abschätzung für den indirekten Vergleich mit Brivaracetam angesehen werden.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert** **OR [95% KI]; p-Wert** **RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	42/98 (42,9)	20/102 (19,6)	2,19 [1,39; 3,44]; 0,0007 3,08 [1,64; 5,78]; 0,0005 0,23 [0,11; 0,36]; 0,0003
BIA-2093-302	36/97 (37,1)	13/100 (13,0)	2,85 [1,62; 5,05]; 0,0003 3,95 [1,93; 8,06]; 0,0002 0,24 [0,12; 0,36]; <0,0001
BIA-2093-303	29/77 (37,7)	19/84 (22,6)	1,67 [1,02; 2,71]; 0,0410 2,07 [1,04; 4,11]; 0,0387 0,15 [0,01; 0,29]; 0,0358
BIA-2093-304	78/184 (42,4)	49/212 (23,1)	1,83 [1,36; 2,47]; <0,0001 2,45 [1,59; 3,77]; <0,0001 0,19 [0,10; 0,28]; <0,0001
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,98 [1,61; 2,44]; <0,0001	I^2=0%	p=0,4712

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

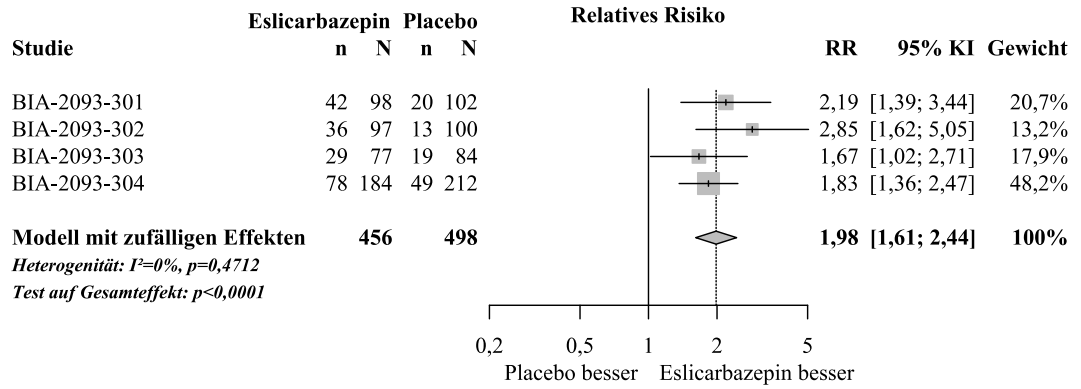


Abbildung 90: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme häufiger eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50% erreichten als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 1200 mg/Tag Eslicarbazepin erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-201	27/50 (54,0)	13/47 (27,7)	1,95 [1,15; 3,31]; 0,0131 3,07 [1,32; 7,16]; 0,0095 0,26 [0,08; 0,45]; 0,0061
BIA-2093-301	98/295 (33,2)	20/102 (19,6)	1,69 [1,11; 2,59]; 0,0150 2,04 [1,18; 3,52]; 0,0104 0,14 [0,04; 0,23]; 0,0045
BIA-2093-302	92/293 (31,4)	13/100 (13,0)	2,42 [1,42; 4,12]; 0,0012 3,06 [1,63; 5,77]; 0,0005 0,18 [0,10; 0,27]; <0,0001
BIA-2093-303	58/161 (36,0)	19/84 (22,6)	1,59 [1,02; 2,49]; 0,0408 1,93 [1,05; 3,52]; 0,0334 0,13 [0,02; 0,25]; 0,0238
BIA-2093-304	139/384 (36,2)	49/212 (23,1)	1,57 [1,18; 2,07]; 0,0016 1,89 [1,29; 2,76]; 0,0011 0,13 [0,06; 0,21]; 0,0006
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,72 [1,43; 2,06]; <0,0001	I^2=0%	p=0,6734
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

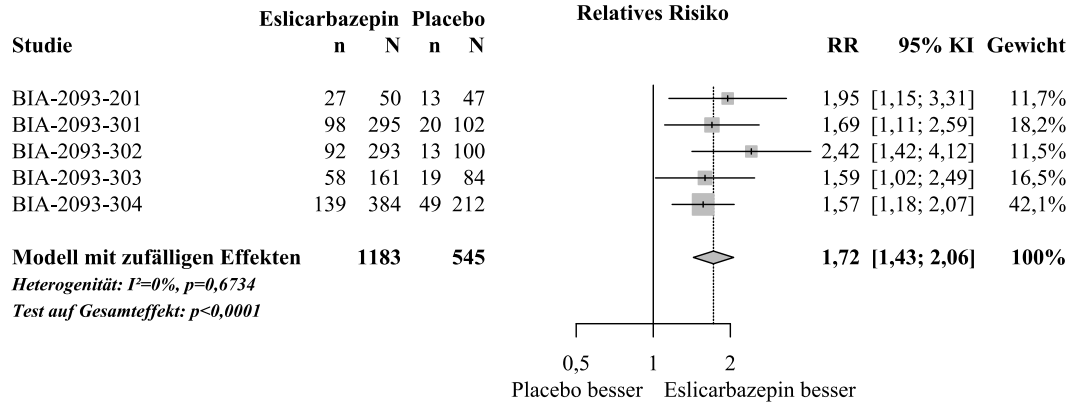


Abbildung 91: Forest-Plot für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme häufiger eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50% erreichten als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Eslicarbazepin (Gesamt) erwies sich als statistisch signifikant.

Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 (RR=1,69; 95%-KI [1,39; 2,05]; p<0,0001; I²=0%; Heterogenitäts-p-Wert=0,5521) ergab keine relevante Abweichung gegenüber der Analyse inklusive dieser Studie.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

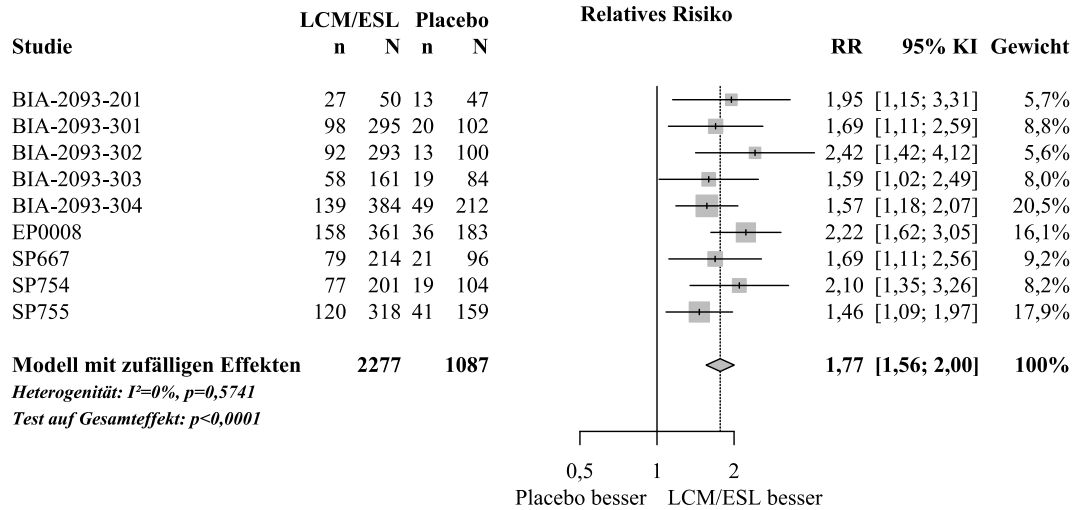


Abbildung 92: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse der Lacosamid (Gesamt)-Studien, sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien einen Vorteil von Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) gegenüber Placebo. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) erwies sich als statistisch signifikant.

Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 (RR=1,76; 95%-KI [1,54; 2,00]; p<0,0001; I^2=0%; Heterogenitäts-p-Wert=0,4805) ergab keine relevante Abweichung gegenüber der Analyse inklusive dieser Studie.

Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen

Da das Ereignis Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle von ≥50% - im Gegensatz zu UE - positiv im Sinne des Patientenwohlbefindens ist, wird in den nachfolgenden Forest-Plots das Relative Risiko der umgekehrten Effektrichtung (1/RR) abgebildet. Im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse zugunsten von Brivaracetam kann somit die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls zur Zusatznutzenbewertung interpretiert werden.

Der indirekte Vergleich zwischen Brivaracetam und den Vergleichswirkstoffen für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ ist aus medizinischen und methodischen Gesichtspunkten valide, da die Studien zu Brivaracetam wie auch zu Lacosamid und Eslicarbazepin vergleichbare Patientenpopulationen einschließen (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2.1 und 4.3.2.1.2.2) und eine äquivalente Operationalisierung des Endpunktes „50%-Responder-Rate“ verwendet wird (siehe Tabelle 4-23 und Tabelle 4-78).

Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid

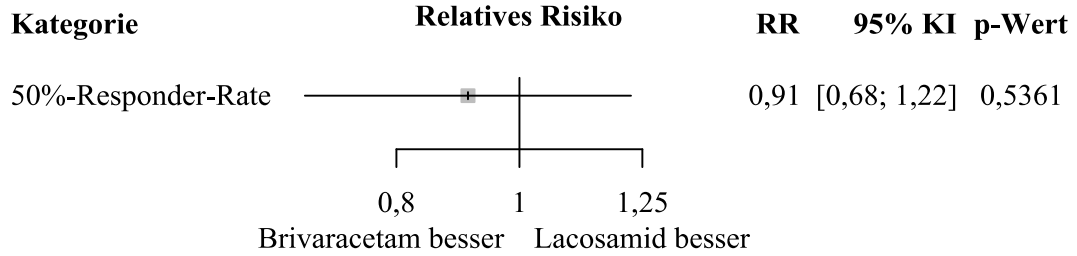


Abbildung 93: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (200 mg/Tag) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“

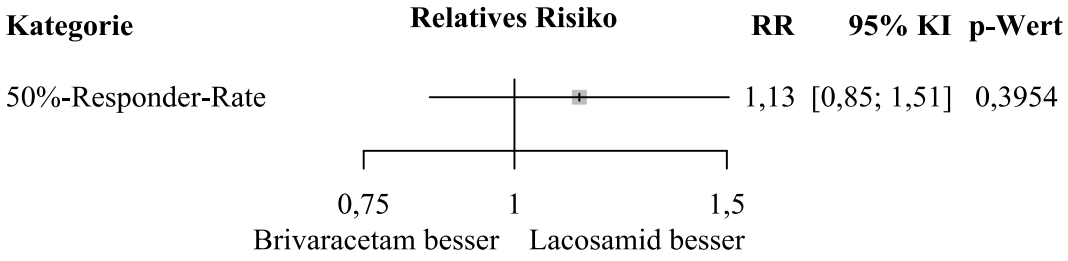


Abbildung 94: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (400 mg/Tag) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“

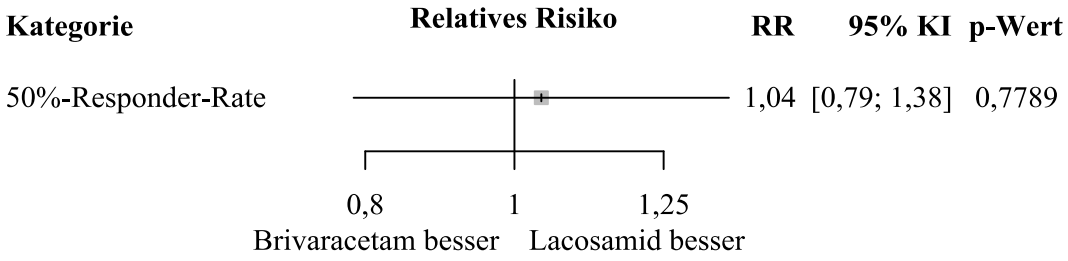


Abbildung 95: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“

Ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und Lacosamid über den Brückenkomparator “Placebo” ergab für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ für alle 3 betrachteten Lacosamid-Vergleiche (200 mg/Tag, 400 mg/Tag und Gesamt-Lacosamid) keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse. Es ergab sich für 200 mg/Tag Lacosamid RR=0,91; 95%-KI [0,68; 1,22]; p=0,5361, für 400 mg/Tag Lacosamid RR=1,13; 95%-KI [0,85; 1,51]; p=0,3954 und für Lacosamid (Gesamt) RR=1,04; 95%-KI [0,79; 1,38]; p=0,7789).

Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin

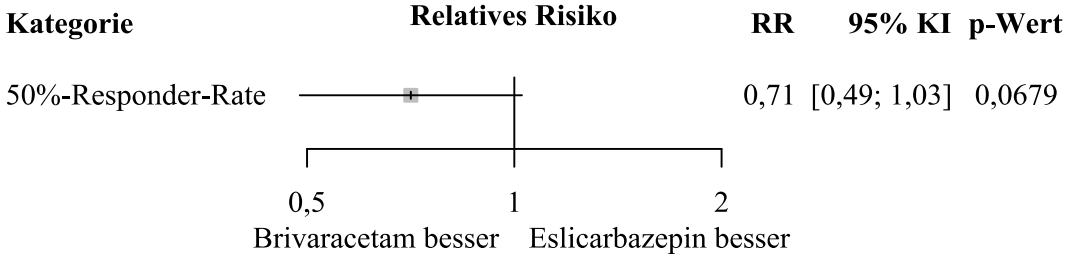


Abbildung 96: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 400 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“

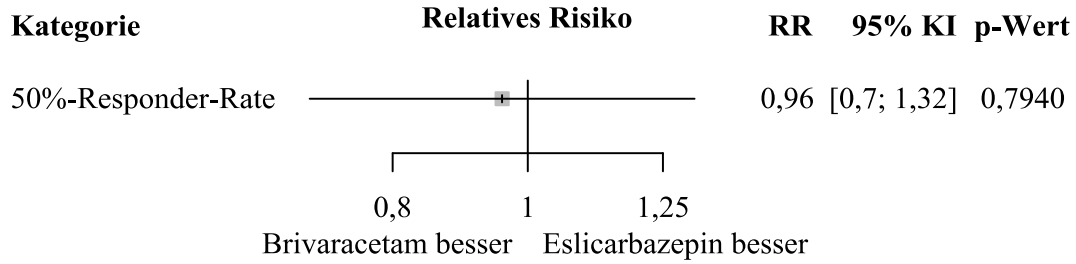


Abbildung 97: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“

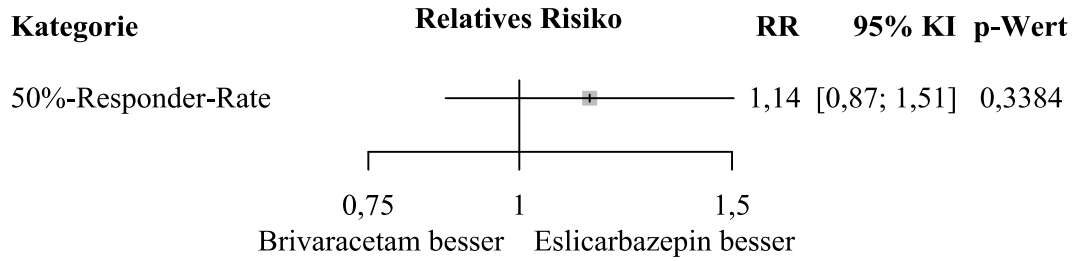


Abbildung 98: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (1200 mg/Tag) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“

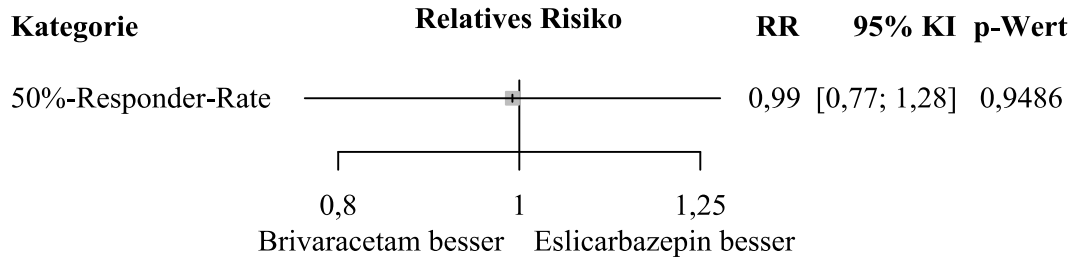


Abbildung 99: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“

Ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und Eslicarbazepin über den Brückenkomparator “Placebo” ergab für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ für alle betrachteten Eslicarbazepin-Vergleiche (400 mg/Tag, 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag und Gesamt-Eslicarbazepin) keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse. Es ergab sich für 400 mg/Tag Eslicarbazepin RR=0,71; 95%-KI [0,49; 1,03]; p=0,0679, für 800 mg/Tag Eslicarbazepin RR=0,96; 95%-KI [0,70; 1,32]; p=0,7940, für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin), RR=1,14; 95%-KI [0,87; 1,51]; p=0,3384 und für Eslicarbazepin (Gesamt) RR=0,99; 95%-KI [0,77; 1,28]; p=0,9486.

Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin - Sensitivitätsanalyse ohne Studie BIA-2093-201

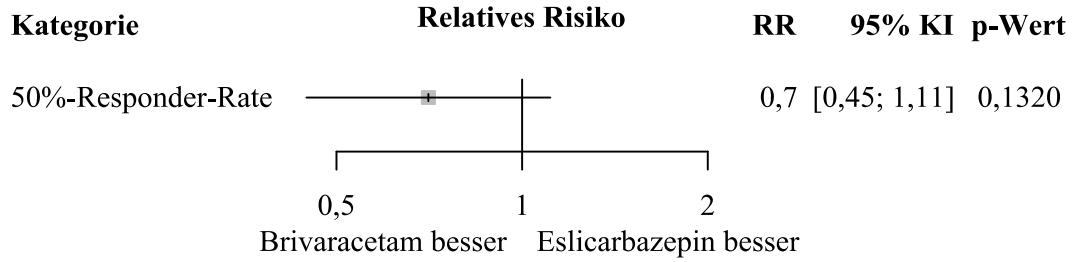


Abbildung 100: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. 400 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ - ohne Studie BIA-2093-201

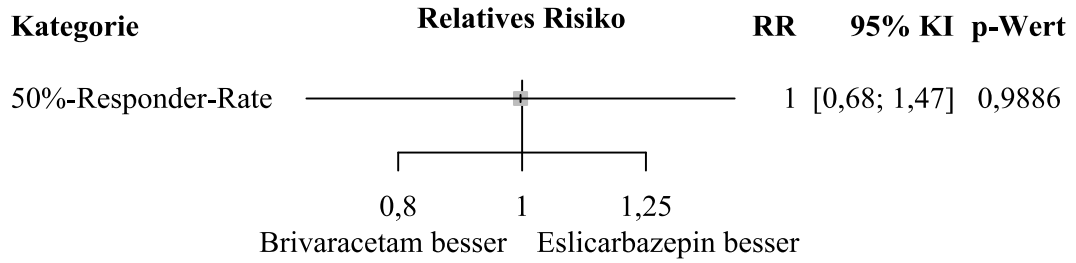


Abbildung 101: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ - ohne Studie BIA-2093-201

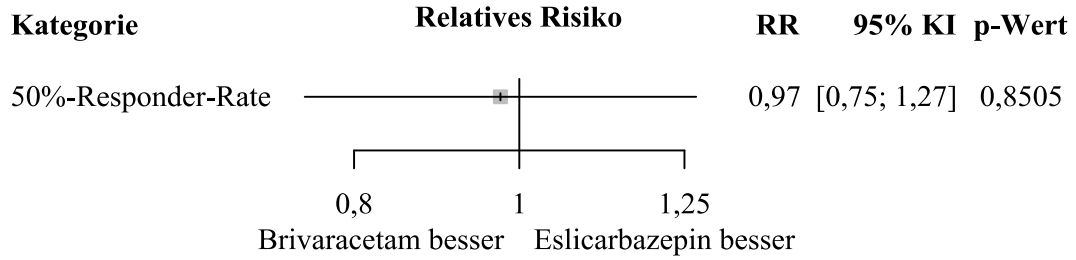


Abbildung 102: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ - ohne Studie BIA-2093-201

In einer Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 ergab der indirekte Vergleich zwischen Brivaracetam und Eslicarbazepin bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate“ je betrachteter Eslicarbazepin-Dosierung einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin, der jeweils keine statistische Signifikanz erreichte (Brivaracetam vs. 400 mg/Tag Eslicarbazepin RR=0,70; 95%-KI [0,45; 1,11]; p=0,1320, Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin: RR=1,00; 95%-KI [0,68; 1,47]; p=0,9886, Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (Gesamt): RR=0,97; 95%-KI [0,75; 1,27]; p=0,8505). Für das Fazit ergaben sich keine relevanten Abweichungen gegenüber der Analyse inklusive Studie BIA-2093-201.

Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin

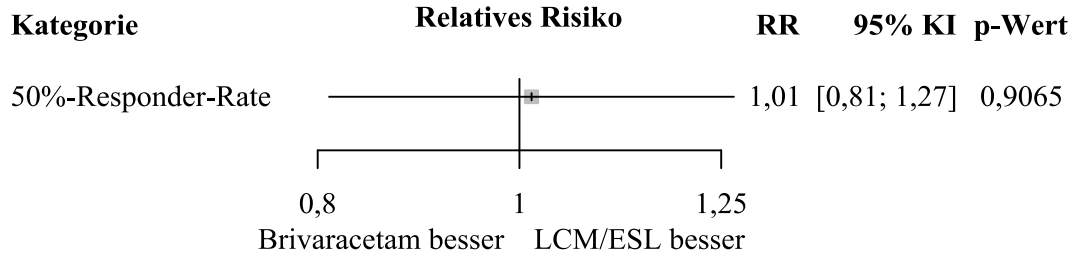


Abbildung 103: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“

Ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) über den Brückenkomparator “Placebo” ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ (RR=1,01; 95%-KI [0,81; 1,27]; p=0,9065).

Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin - Sensitivitätsanalyse ohne Studie BIA-2093-201

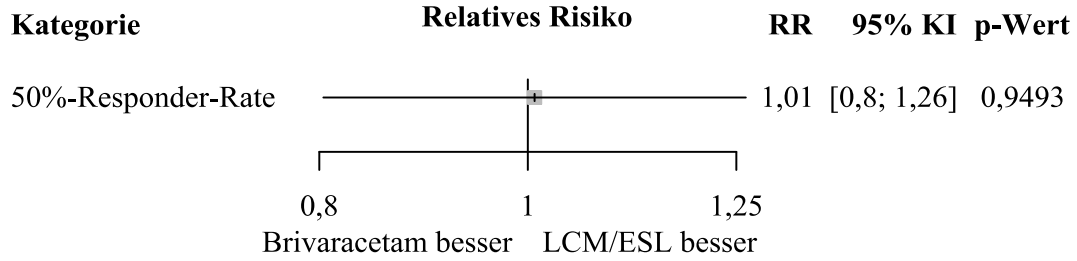


Abbildung 104: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ - ohne Studie BIA-2093-201

Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 (RR=1,01; 95%-KI [0,80; 1,26]; p=0,9493) ergab keine relevante Abweichung gegenüber der Analyse inklusive dieser Studie.

4.3.2.1.3.3 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Brivaracetam	Lacosamid	Eslicarbazepin	Placebo
6	N01114	●			●
	N01193	●			●
	N01252	●			●
	N01253	●			●
	N01254	●			●
	N01358	●			●
4	SP667		●		●
	SP754		●		●
	SP755		●		●
	EP0008		●		●
5	BIA-2093-201			●	●
	BIA-2093-301			●	●
	BIA-2093-302			●	●
	BIA-2093-303			●	●
	BIA-2093-304			●	●

Als Sicherheitsendpunkte wurden folgende, in den klinischen Studien erhobenen unerwünschte Ereignisse ausgewertet: Schwerwiegende UE (Serious Adverse Events; SAE), Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE (Discontinuation due to AE), Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events; AE), sowie als einzelne UE: Ataxie/abnormale Koordination (Ataxia/Coordination Abnormal), Diplopie (Diplopia), Erbrechen (Vomiting), Fatigue (Fatigue), Kopfschmerzen (Headache), Schwindel (Dizziness), Somnolenz (Somnolence), Übelkeit (Nausea), Verschwommenes Sehen (Blurred Vision), Vertigo (Vertigo).

Wurde ein bestimmtes UE für einen bestimmten Studienarm bzw. Dosierung nicht berichtet, so ist dieser Arm/Dosierung in der entsprechenden Analyse nicht aufgeführt. Im Einzelnen sind dies:

- in der Studie BIA-2093-301 in den Dosierungen von 400 mg/Tag, 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag Eslicarbazepin die Endpunkte „Ataxie“, „Erbrechen“, „Übelkeit“ und „Verschwommenes Sehen“.
- In der Studie BIA-2093-302 in den Dosierungen ESL 400 mg/Tag, 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag wurde der Endpunkt „Vertigo“ nicht berichtet.

- In der Studie BIA-2093-303 in den Dosierungen ESL 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag mg/Tag wurden die Endpunkte „Fatigue“ und „Verschwommenes Sehen“ nicht berichtet.
- In der Studie BIA-2093-304 in den Dosierungen ESL 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag wurden die Endpunkte „Ataxie“ und „Verschwommenes Sehen“ nicht berichtet.

Für die Studie BIA-2093-201 lagen in der Originalpublikation (Elger et al., 2007) keine Angaben zu spezifischen UE vor, sondern nur zu mit der Behandlung als „assoziiert“ eingestuften UE („at least possibly related AE“). Somit kann dieser Endpunkt nicht mit den anderen Eslicarbazepin-Studien kombiniert werden.

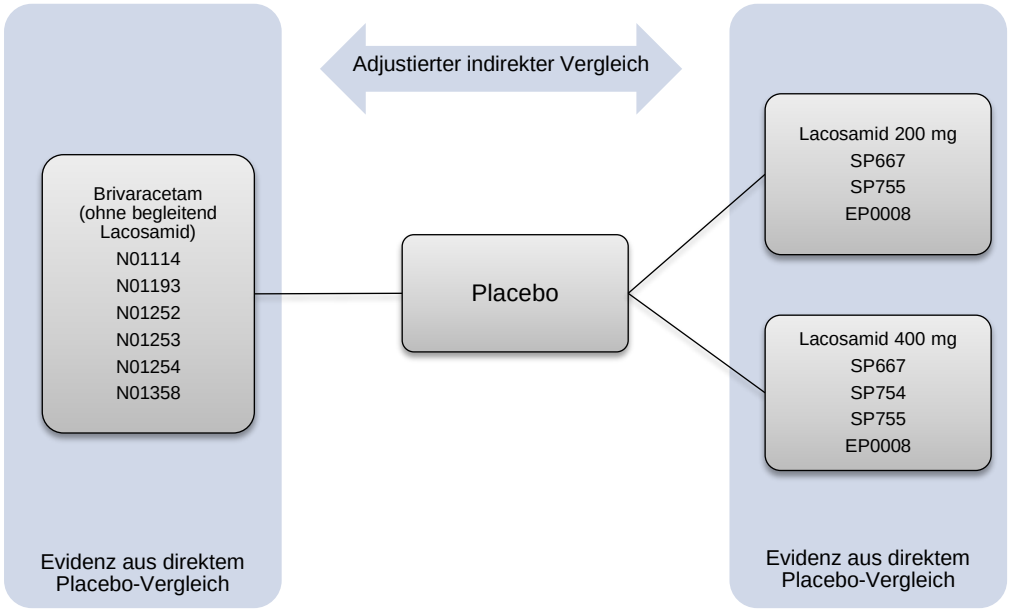
In der Publikation von Elger et al. (2007) liegen zwar keine Angaben zum Auftreten von SUE vor, jedoch konnten aus dem Clinicaltrials.gov-Registereintrag der Studie BIA-2093-201 Angaben zu „Schwerwiegenden UE“ gewonnen werden (ClinicalTrials.gov, 2014b).

Darüber hinaus wurden auch im Registereintrag zur Studie BIA-2093-201 Ergebnisse zu den Endpunkten „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ berichtet (ClinicalTrials.gov, 2014b). Während in der Publikation von 3 Studienabbrüchen im Eslicarbazepin-Arm gesprochen wird, findet sich im Registereintrag der Wert 4. Hier wird der kleinere Wert verwendet, was einer konservativen Herangehensweise entspricht.

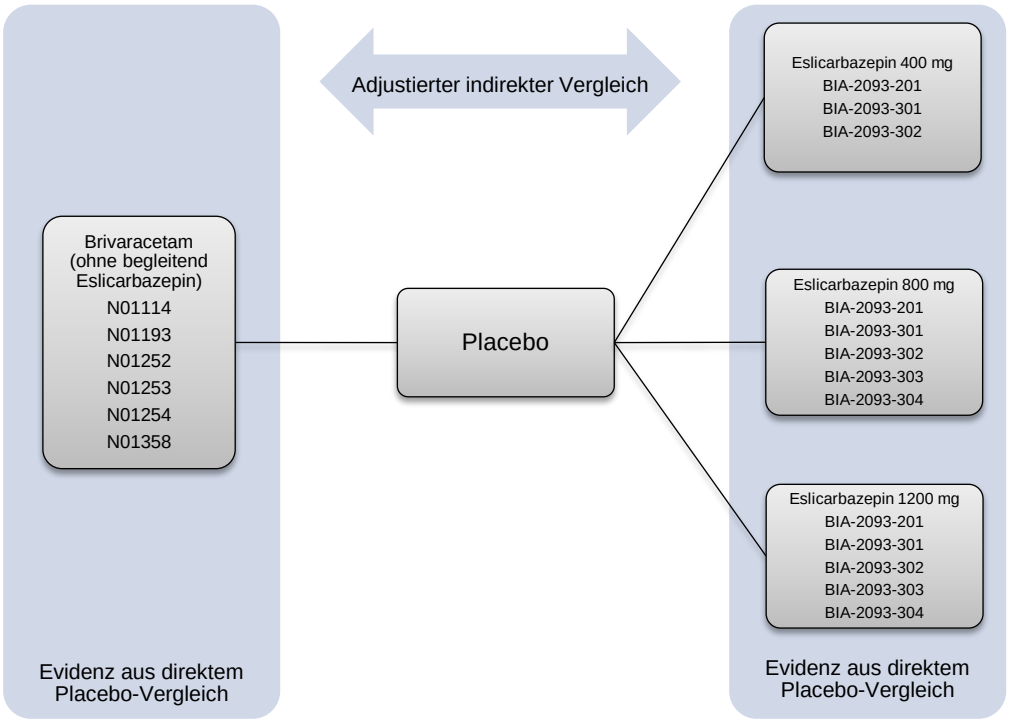
Die Eslicarbazepin-Dosis wurde in der Studie BIA-2093-201 Studie alle 4 Wochen in 400 mg/Tag Schritten von 400 mg/Tag auf 800 mg/Tag und schließlich auf 1200 mg/Tag erhöht. Die berichteten Verträglichkeitsdaten können somit keiner spezifischen Dosierung zugeordnet werden und werden deshalb in den Analysen zu den zusammengenommenen (gepoolten) Dosierungen dargestellt.

Des Weiteren erfolgen in dem Abschnitt über indirekte Vergleiche (4.3.2.1.3) keine Angaben bezüglich der 200 mg/Tag Lacosamid-Dosierung für die Studie SP754, sowie bezüglich der 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Dosierung für die Studien BIA-2093-303 und BIA-2093-304, da diese Behandlungsarme in den Studienprotokollen nicht vorgesehen waren.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



(A)



(B)

Abbildung 105: Netzwerkstruktur der indirekten Vergleiche Brivaracetam versus Lacosamid (A) und Brivaracetam versus Eslicarbazepin (B) für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
SP667	Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird wie folgt gegliedert: - Schwerwiegende UE (Serious Adverse Events; SAE) - Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE (Discontinuation due to AE) - Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events; AE) - Einzelne UE: o Ataxie/abnormale Koordination (Ataxia/Coordination Abnormal) o Diplopie (Diplopia) o Erbrechen (Vomiting) o Fatigue (Fatigue) o Kopfschmerzen (Headache) o Schwindel (Dizziness) o Somnolenz (Somnolence) o Übelkeit (Nausea) o Verschwommenes Sehen (Blurred Vision) o Vertigo (Vertigo) Alle Kategorien wurden durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten mit mindestens 1 Ereignis während der Behandlungsphase operationalisiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
SP754	siehe SP667
SP755	siehe SP667
EP0008	siehe SP667
BIA-2093-201	siehe SP667
BIA-2093-301	siehe SP667
BIA-2093-302	siehe SP667
BIA-2093-303	siehe SP667
BIA-2093-304	siehe SP667
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

UE umfassen in diesem Dossier als einzelne Parameter die Endpunkte „Schwerwiegende UE“ (SUE), „Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE“, die allgemeine „UE-Rate“ und einzelne UE mit einer Inzidenz von mindestens 5% für die jeweiligen Wirkstoffe, plus diejenigen UE aus Publikationsdaten (relevant für Eslicarbazepin), die mehr als einmal in den Publikationen des Wirkstoffs aufgeführt werden (das IQWiG benötigt mindestens 2 Studien für einen indirekten Vergleich).

Konkret sind durch die Forderung einer Inzidenz von mindestens 5% allein durch die Lacosamid-Behandlungsarme die UE „Ataxie/Abnormale Koordination“, „Vertigo“

„Schwindel“, „Kopfschmerzen“, „Nasopharyngitis“, „Übelkeit“, „Somnolenz“, „Diplopie“, „Erbrechen“, „Verschwommenes Sehen“ und „Fatigue“ abgedeckt.

Alle ausgewählten UE weisen zumindest für 1 Antikonvulsivum (Brivaracetam oder Vergleichswirkstoffe) ein gegenüber Placebo signifikant erhöhtes Risiko auf. Allein Nasopharyngitis mit einer Inzidenz >5% wird nicht gesondert betrachtet, da es nicht als ein spezifisches UE von Antikonvulsiva angesehen wird und auch kein signifikant erhöhtes Risiko gegenüber Placebo aufweist.

Die genaue Aufschlüsselung einzelner UE ermöglicht eine sehr detaillierte und gleichzeitig spezifische Aufarbeitung der Sicherheitsprofile der einzelnen Antikonvulsiva. Die vollständige Darstellung der Sicherheitsprofile unter der Rahmenbedingung einer für die statistische Analyse ausreichenden Inzidenz von 5% ist besonders hervorzuheben. Insgesamt können durch diese gründliche Aufarbeitung die Risiken von den häufigsten 10 für Antikonvulsiva relevante und spezifische UE genau quantifiziert werden.

UE Kodierungen

Die Brivaracetam-Studien wurden mit den MedDRA-Versionen 9.0 (N01114, N01193, N01252, N01253; N01254) und 15.0 (N01358) kodiert.

Lacosamid-Studien wurden mit WHO-ART, Version von 1993 (SP667) und den MedDRA-Versionen 9.0 (SP754, SP755) und 16.1 (EP0008) kodiert.

Eslicarbazepin-Studien wurden mit den MedDRA-Versionen 8.0 (BIA-2093-301), 9.0 (BIA-2093-302, BIA-2093-303) und 13.1 (BIA-2093-304) kodiert.

Für die Studie BIA-2093-201 ist in der Publikation nicht beschrieben, welches Kodierungsinstrument benutzt wurde. Da allerdings aus dieser Studie keine einzelnen UE für das Dossier ausgewertet werden können (es werden abweichend von allen anderen betrachteten Studien nur die „at least possibly related“ UE reportiert), ist das Fehlen der Information für die Kodierungsmethode der Studie BIA-2093-201 nicht von entscheidender Bedeutung.

Generell gilt für die Kodierung der einzelnen UE über verschiedene MedDRA-Versionen hinweg ein hohes Maß an Konsistenz. Für die UE „Ataxie/Abnormale Koordination“ und „Verschwommenes Sehen“ ergaben sich über die unterschiedlichen in den Studien verwendeten MedDRA-Versionen bzw. Kodierungsinstrumente unterschiedliche Handhabungen, die durch eine Anpassung der Operationalisierung berücksichtigt wird:

Operationalisierungen einzelner UE

UE „Ataxie/Abnormale Koordination“

Für die Eslicarbazepin-Studien wird das UE „Abnormale Koordination“ nur in den Publikationen von Gil-Nagel et al. (2009) und Ben-Menachem et al. (2010) berichtet. Beide Publikationen verwenden die MedDRA Version 9.0.

In der MedDRA-Version 9.0 wird das UE „Ataxie“ unter „Abnormale Koordination“ zusammengefasst, sprich „Ataxie“ stellt für MedDRA 9.0 kein eigenständiger UE Term dar. Dies ist für MedDRA 15.0 nicht der Fall: das UE „Ataxie“ wird hier als ein eigener Term behandelt. Deshalb muss für Brivaracetam und Lacosamid das zusammenfassende UE „Ataxie/Abnormale Koordination“ zum Vergleich herangezogen werden. Dies wird in der Auswertung dieses Dossiers korrekt berücksichtigt und führt zu keiner Verzerrung der Ergebnisse.

UE „Verschwommenes Sehen“

Ähnlich gilt, dass das UE „Verschwommenes Sehen“ in MedDRA separat dargestellt wird, während dies in der Kodierung von SP667 unter „Abnormales Sehen“ zusammengefasst wird. Für die Lacosamid-Studie SP667 wurde das UE „Abnormales Sehen“ in der Placebo- bzw. 200 mg/Tag- und 400 mg/Tag-Behandlungsgruppe 5-, 4- und 12-mal genannt, dabei waren 2, 1 und 1 Fälle, die nicht direkt als „Verschwommenes Sehen“ im Verbatim Term beschrieben wurden (Placebo: „Visual floaters“, „Black dot in right eye“, 200 mg/Tag: „oscillopsia“, 400 mg: „triple vision“). Damit keine neue, post-hoc Operationalisierung vorgenommen werden muss, wird der Term „Verschwommenes Sehen“ gemäß der originalen Zahlen der klinischen Berichte benutzt, wobei für SP667 die leicht allgemeinere Definition gilt. Falls erwünscht, kann jedoch durch die hier genannte exakte Anzahl von „Verschwommenes Sehen“ im Verbatim Term die Analyse auch mit einem post-hoc neu-operationalisierten UE gerechnet werden.

Andere UE

Für die anderen UE („Diplopie“, „Erbrechen“, „Fatigue“, „Kopfschmerzen“, „Schwindel“, „Somnolenz“, „Übelkeit“ und „Vertigo“) konnten keine Unterschiede in den einzelnen Kodierungen der eingeschlossenen Studien festgestellt werden. Diese UE erscheinen in den einzelnen Brivaracetam- und Lacosamid-Berichten als eigenständige UE, so dass ausgeschlossen werden kann, dass sie abweichende Bezeichnungen für einzelne Studien aufweisen. Auch für Eslicarbazepin, wo nur Publikationsdaten vorliegen, gibt es keine Hinweise darauf, dass Unerwünschte Ereignisse durch die MedDRA-Version unterschiedlich dokumentiert wurden.

Für eine korrekte Auswertung der UE muss jeweils beachtet werden, welche Studienphase keine kontrollierte klinische Studie mehr darstellt, da die Randomisierung im Verlauf der hier betrachteten Antikonvulsiva-Studien bewusst aufgebrochen wird, um den Patienten die Möglichkeit zu geben, den Fortlauf ihrer Behandlung selber bestimmen zu können.

Operationalisierung übergeordneter Verträglichkeitsendpunkte

Schwerwiegende UE

Als Schwerwiegende UE wurden alle Ereignisse klassifiziert, die

- zum Tod des Patienten führten,
- unmittelbar lebensbedrohlich waren,
- einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machten,
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen oder
- eine bleibende schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge hatten.

Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE

Als UE, die zum Studien-/Therapieabbruch führten, wurden alle UE klassifiziert, die zum dauerhaften Abbruch der Einnahme der Studienmedikation (Verum oder Placebo) führten. Der Abbruch der Einnahme konnte entweder auf Wunsch des Studienteilnehmers oder des behandelnden Arztes erfolgen.

UE-Rate

Die UE-Rate ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, bei denen mindestens ein UE auftrat.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SP667	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig
SP754	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig
SP755	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig
EP0008	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig
BIA-2093-201	hoch	ja	ja[a]	ja	ja	hoch
BIA-2093-301	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig
BIA-2093-302	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig
BIA-2093-303	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig
BIA-2093-304	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja	niedrig

a: Für Verträglichkeitsauswertungen ist den internationalen Richtlinien entsprechend die Safety-Population heranzuziehen (siehe nachfolgenden Text).

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für alle eingeschlossenen Studien zu Lacosamid und zu Eslicarbazepin - ausgenommen der Studie BIA-2093-201 - als niedrig angesehen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2). Für die Studie BIA-2093-201 ist demzufolge auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene hoch. Da studienübergreifend ein doppelblindes Design gewählt wurde, war auch die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Die

adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist bei der Analyse unerwünschter Ereignisse standesgemäß auf die Umsetzung der Safety-Population zu übertragen. Diese ist mit der Definition, dass mindestens 1 Dosis Studienmedikation für die Aufnahme in die Safety-Population gegeben sein muss, adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zudem liegen für die Lacosamid-Studien alle Originalresultate aus den klinischen Studienberichten vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig eingestuft.

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

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse der einzelnen Studien für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nachfolgend zusammen mit den jeweiligen Meta-Analysen dargestellt und beschrieben.

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.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden alle verfügbaren Daten in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossen. Einige der zugelassenen Dosierungen der Vergleichswirkstoffe werden nicht in allen für die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersucht. Studien, die eine gegebene Dosierung nicht untersuchten, werden in den entsprechenden Ergebnisdarstellungen nicht aufgeführt. Das Design der in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Vergleichswirkstoff-Studien ist in den Tabelle 4-61, Tabelle 4-62, Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64 dargestellt.

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen Brivaracetam und den Vergleichswirkstoffen vor. Die Zusatznutzenbewertung von Brivaracetam wird anhand eines adjustierten indirekten Vergleiches über den Brückenkomparator “Placebo” durchgeführt.

Eine Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen, oder innerhalb eines indirekten Vergleiches mit komplexer Netzwerkstruktur entfällt daher.

Es wurden nicht alle Parameter des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ in allen zur Verfügung stehenden Publikationen der in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Studien beschrieben (relevant für Eslicarbazepin). Studien, für die keine Ergebnisse eines bestimmten Parameters vorliegen, werden in der Beschreibung der Ergebnisse nicht gesondert erwähnt.

Ergebnisse aus direkten Vergleichen (Vergleichswirkstoff vs. Placebo)

Die Studien zu den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin schließen äquivalente Patientenpopulationen ein und erheben die Parameter des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ anhand vergleichbarer Operationalisierungen, siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1 und Tabelle 4-89. Die Ergebnisse lassen sich daher nach medizinischen und methodischen Gesichtspunkten für beide Vergleichswirkstoffe durch Meta-Analysen zusammenfassend beschreiben. Unter Berücksichtigung der Studienpopulationen und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gegeben, siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

Schwerwiegende UE (Serious Adverse Events; SAE)

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	2/183 (1,1)	3/184 (1,6)	0,67 [0,11; 3,96]; 0,6591 0,67 [0,11; 4,04]; 0,6590 -0,01 [-0,03; 0,02]; 0,6567
SP667	10/107 (9,3)	5/97 (5,2)	1,81 [0,64; 5,12]; 0,2611 1,90 [0,62; 5,76]; 0,2586 0,04 [-0,03; 0,11]; 0,2443
SP755	13/163 (8,0)	6/163 (3,7)	2,17 [0,84; 5,56]; 0,1079 2,27 [0,84; 6,12]; 0,1060 0,04 [-0,01; 0,09]; 0,0965
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,73 [0,90; 3,31]; 0,0990	I^2=0%	p=0,5169

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

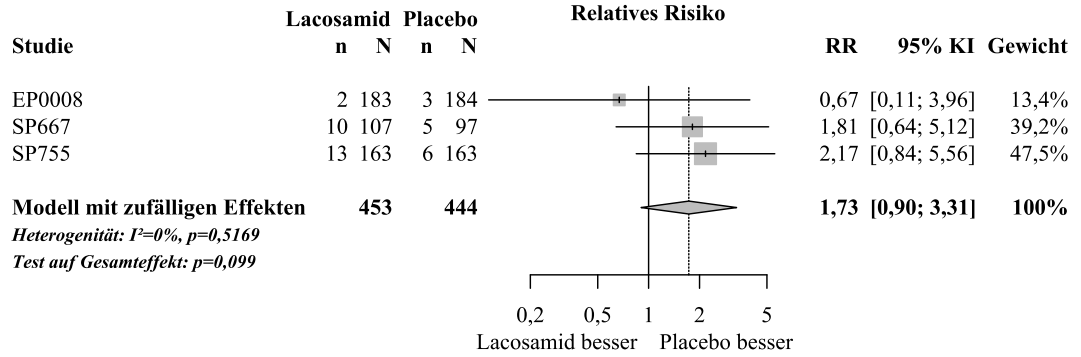


Abbildung 106: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. In der Studie EP0008 wurde für Patienten des Placebo-Armes ein höheres Risiko beobachtet, wohingegen in den Studien SP667 und SP755 ein höheres Risiko in den 200 mg/Tag Lacosamid-Armen gefunden wurde.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	9/180 (5,0)	3/184 (1,6)	3,07 [0,84; 11,14]; 0,0887 3,18 [0,85; 11,93]; 0,0870 0,03 [0,00; 0,07]; 0,0721
SP667	7/108 (6,5)	5/97 (5,2)	1,26 [0,41; 3,83]; 0,6871 1,28 [0,39; 4,16]; 0,6868 0,01 [-0,05; 0,08]; 0,6844
SP754	12/204 (5,9)	3/104 (2,9)	2,04 [0,59; 7,07]; 0,2612 2,10 [0,58; 7,63]; 0,2576 0,03 [-0,02; 0,08]; 0,1974
SP755	15/159 (9,4)	6/163 (3,7)	2,56 [1,02; 6,44]; 0,0452 2,73 [1,03; 7,21]; 0,0435 0,06 [0,00; 0,11]; 0,0363
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	2,12 [1,22; 3,70]; 0,0081	I^2=0%	p=0,7225
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

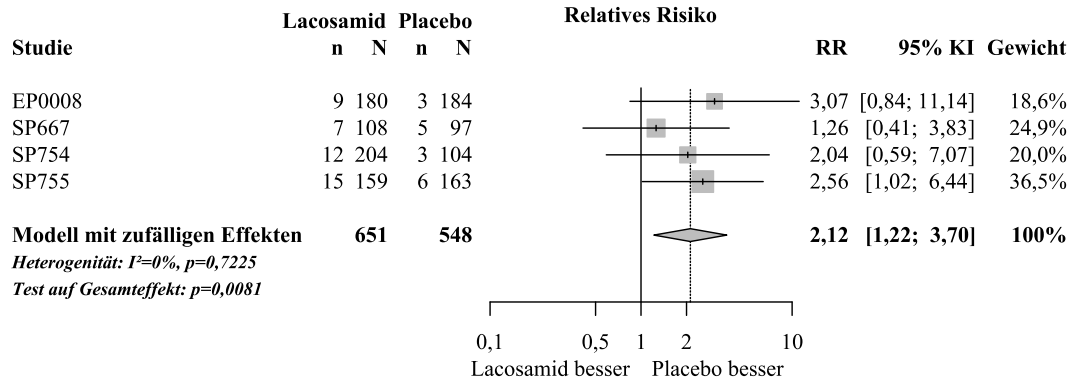


Abbildung 107: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	11/363 (3,0)	3/184 (1,6)	1,86 [0,52; 6,58]; 0,3366 1,89 [0,52; 6,84]; 0,3350 0,01 [-0,01; 0,04]; 0,2803
SP667	17/215 (7,9)	5/97 (5,2)	1,53 [0,58; 4,04]; 0,3863 1,58 [0,57; 4,41]; 0,3830 0,03 [-0,03; 0,08]; 0,3431
SP754	12/204 (5,9)	3/104 (2,9)	2,04 [0,59; 7,07]; 0,2612 2,10 [0,58; 7,63]; 0,2576 0,03 [-0,02; 0,08]; 0,1974
SP755	28/322 (8,7)	6/163 (3,7)	2,36 [1,00; 5,59]; 0,0505 2,49 [1,01; 6,15]; 0,0474 0,05 [0,01; 0,09]; 0,0199
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,95 [1,16; 3,28]; 0,0119	I^2=0%	p=0,9322
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

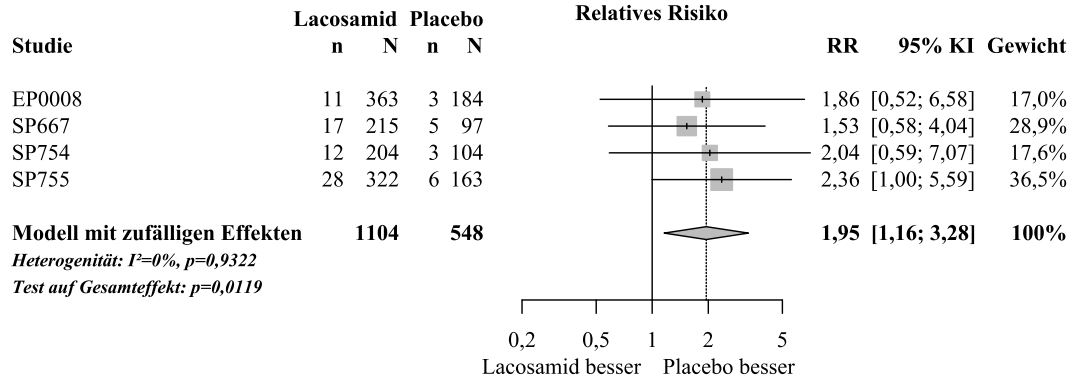


Abbildung 108: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	5/100 (5,0)	4/102 (3,9)	1,28 [0,35; 4,61]; 0,7111 1,29 [0,34; 4,95]; 0,7110 0,01 [-0,05; 0,07]; 0,7105
BIA-2093-302	4/96 (4,2)	0/100 (0,0)	9,37 [0,51; 171,75]; 0,1316 9,78 [0,52; 184,11]; 0,1279 0,04 [0,00; 0,09]; 0,0637
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,29 [0,36; 14,50]; 0,3796	I²=38,5%	p=0,2021
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

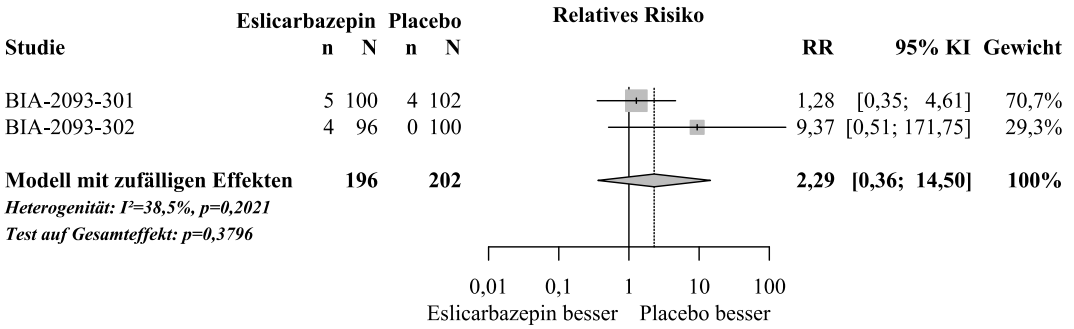


Abbildung 109: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert** **OR [95% KI]; p-Wert** **RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	4/98 (4,1)	4/102 (3,9)	1,04 [0,27; 4,05]; 0,9540 1,04 [0,25; 4,29]; 0,9540 0,00 [-0,05; 0,06]; 0,9540
BIA-2093-302	6/101 (5,9)	0/100 (0,0)	12,87 [0,73; 225,51]; 0,0803 13,68 [0,76; 246,17]; 0,0760 0,06 [0,01; 0,11]; 0,0183
BIA-2093-303	0/85 (0,0)	0/87 (0,0)	nicht berechenbar nicht berechenbar 0,00 [-0,02; 0,02]; 1,0000
BIA-2093-304	14/216 (6,5)	7/224 (3,1)	2,07 [0,85; 5,04]; 0,1073 2,15 [0,85; 5,43]; 0,1060 0,03 [-0,01; 0,07]; 0,0997
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,96 [0,78; 4,91]; 0,1506	I^2=24,3%	p=0,2668

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

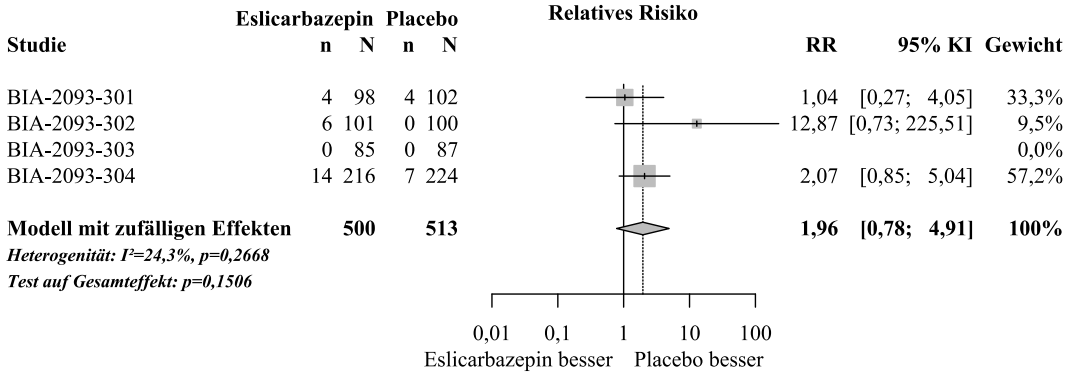


Abbildung 110: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zeigte eine Meta-Analyse der Studien, dass Patienten der 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	6/102 (5,9)	4/102 (3,9)	1,50 [0,44; 5,16]; 0,5199 1,53 [0,42; 5,60]; 0,5194 0,02 [-0,04; 0,08]; 0,5162
BIA-2093-302	2/98 (2,0)	0/100 (0,0)	5,10 [0,25; 104,91]; 0,2909 5,21 [0,25; 109,86]; 0,2889 0,02 [-0,01; 0,05]; 0,2367
BIA-2093-303	1/80 (1,2)	0/87 (0,0)	3,26 [0,13; 78,87]; 0,4674 3,30 [0,13; 82,23]; 0,4665 0,01 [-0,02; 0,05]; 0,4618
BIA-2093-304	3/210 (1,4)	7/224 (3,1)	0,46 [0,12; 1,74]; 0,2520 0,45 [0,11; 1,76]; 0,2509 -0,02 [-0,04; 0,01]; 0,2329
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,12 [0,45; 2,81]; 0,8068	I^2=10%	p=0,3431
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

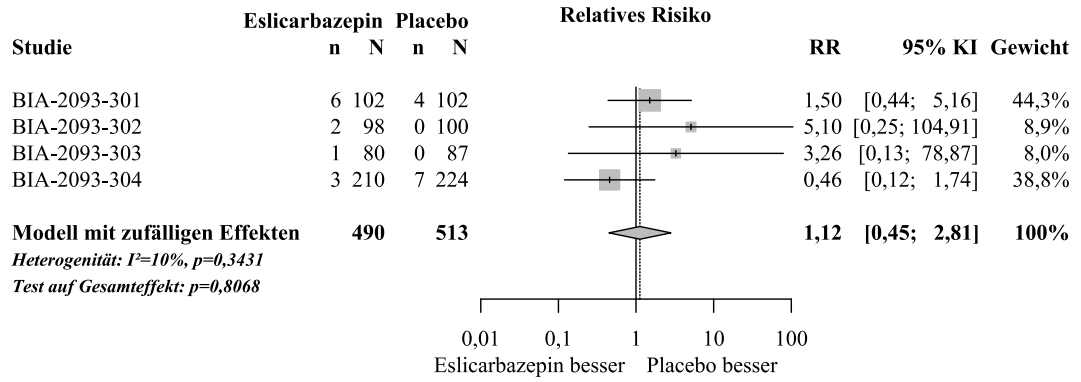


Abbildung 111: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. In der Studie BIA-2093-304 wurde für Patienten des Placebo-Armes ein höheres Risiko gefunden, wohingegen in den Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302 und BIA-2093-303 ein höheres Risiko in den 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Armen beobachtet wurde.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-201	2/50 (4,0)	1/47 (2,1)	1,88 [0,18; 20,05]; 0,6012 1,92 [0,17; 21,86]; 0,6004 0,02 [-0,05; 0,09]; 0,5906
BIA-2093-301	15/300 (5,0)	4/102 (3,9)	1,28 [0,43; 3,75]; 0,6592 1,29 [0,42; 3,98]; 0,6583 0,01 [-0,03; 0,06]; 0,6387
BIA-2093-302	12/295 (4,1)	0/100 (0,0)	8,53 [0,51; 142,78]; 0,1359 8,86 [0,52; 151,06]; 0,1316 0,04 [0,01; 0,07]; 0,0028
BIA-2093-303	1/165 (0,6)	0/87 (0,0)	1,59 [0,07; 38,63]; 0,7756 1,60 [0,06; 39,58]; 0,7755 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5771
BIA-2093-304	17/426 (4,0)	7/224 (3,1)	1,28 [0,54; 3,03]; 0,5797 1,29 [0,53; 3,15]; 0,5790 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,5640
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,45 [0,78; 2,70]; 0,2413	I^2=0%	p=0,7641

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

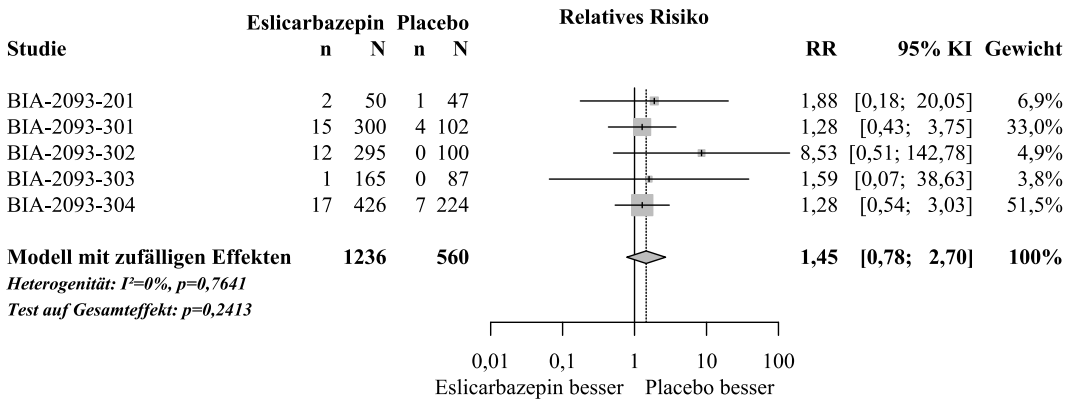


Abbildung 112: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

In der Publikation zur Studie BIA-2093-201 (Elger et al., 2007) wurden keine für die vorliegende Zusatznutzenbewertung verwertbaren Angaben zum Auftreten von SUE gemacht. Die hier verwendeten Daten konnten aus dem Clinicaltrials.gov Registereintrag zur Studie BIA-2093-201 identifiziert werden (ClinicalTrials.gov, 2014b).

Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 (RR=1,42; 95%-KI [0,75; 2,70]; p=0,2836; I^2=0%; Heterogenitäts-p-Wert=0,6132) ergab keine relevante Abweichung gegenüber der Analyse inklusive dieser Studie.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

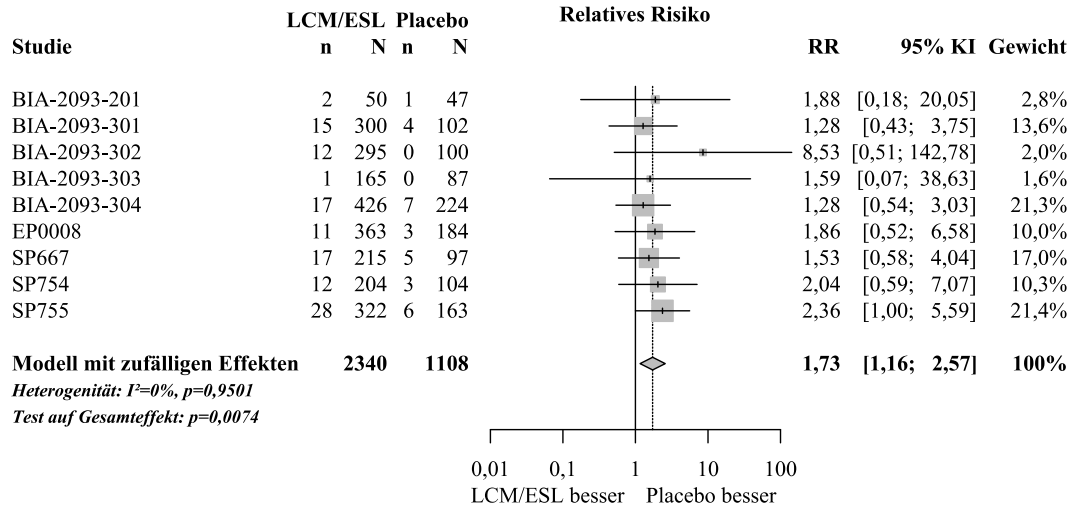


Abbildung 113: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zeigte eine Meta-Analyse der Lacosamid (Gesamt)-Studien, sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien, dass Patienten der Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 (RR=1,72; 95%-KI [1,15; 2,58]; p=0,0086; I^2=0%; Heterogenitäts-p-Wert=0,9090) ergab keine relevante Abweichung gegenüber der Analyse inklusive dieser Studie.

Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE (Discontinuation due to AE)

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
EP0008	8/183 (4,4)	12/184 (6,5)	0,67 [0,28; 1,60]; 0,3680 0,66 [0,26; 1,64]; 0,3673 -0,02 [-0,07; 0,02]; 0,3635
SP667	12/107 (11,2)	5/97 (5,2)	2,18 [0,80; 5,95]; 0,1301 2,32 [0,79; 6,86]; 0,1266 0,06 [-0,01; 0,13]; 0,1096

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
SP755	10/163 (6,1)	8/163 (4,9)	1,25 [0,51; 3,09]; 0,6285 1,27 [0,49; 3,29]; 0,6284 0,01 [-0,04; 0,06]; 0,6276
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,18 [0,61; 2,28]; 0,6266	I^2=34,4%	p=0,2175
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

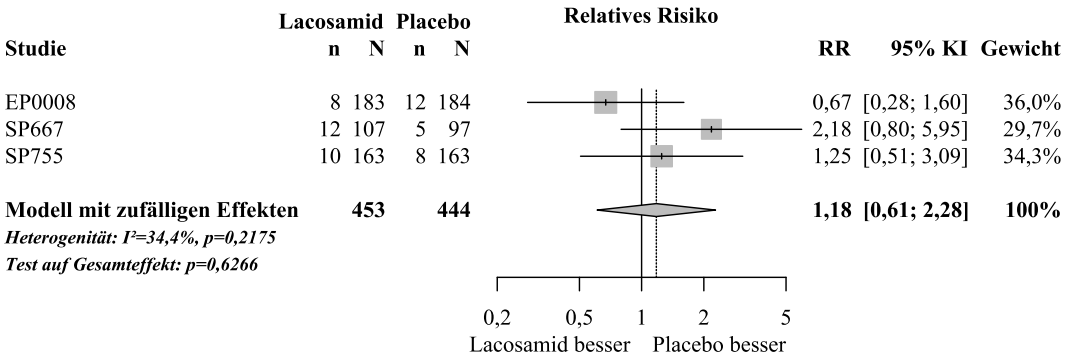


Abbildung 114: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. In der Studie EP0008 wurde ein höheres Risiko für Patienten des Placebo-Armes gefunden, wohingegen in den Studien SP667 und SP755 ein höheres Risiko für Patienten des 200 mg/Tag Lacosamid-Armes beobachtet wurde.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
EP0008	28/180 (15,6)	12/184 (6,5)	2,39 [1,25; 4,54]; 0,0082 2,64 [1,30; 5,37]; 0,0074 0,09 [0,03; 0,15]; 0,0055

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
SP667	20/108 (18,5)	5/97 (5,2)	3,59 [1,40; 9,20]; 0,0077 4,18 [1,50; 11,63]; 0,0061 0,13 [0,05; 0,22]; 0,0022
SP754	36/204 (17,6)	5/104 (4,8)	3,67 [1,48; 9,07]; 0,0049 4,24 [1,61; 11,17]; 0,0034 0,13 [0,06; 0,19]; 0,0002
SP755	24/159 (15,1)	8/163 (4,9)	3,08 [1,42; 6,64]; 0,0042 3,44 [1,50; 7,92]; 0,0036 0,10 [0,04; 0,17]; 0,0021
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	2,97 [2,00; 4,41]; <0,0001	I^2=0%	p=0,8426

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

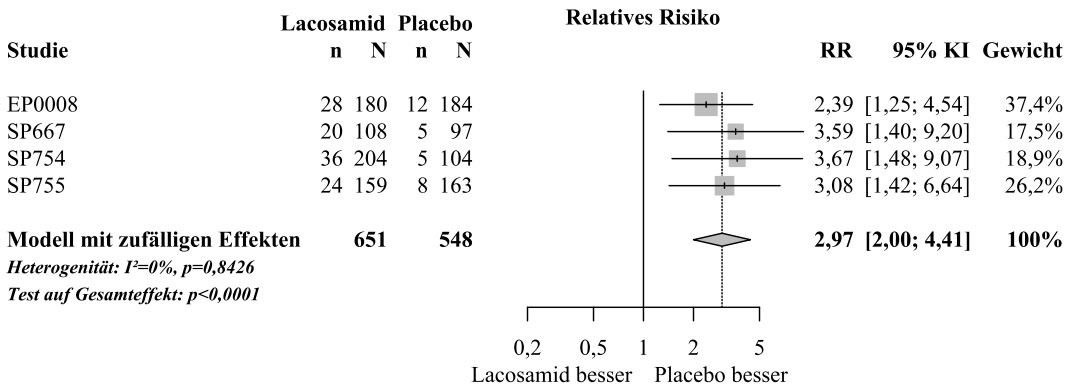


Abbildung 115: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	36/363 (9,9)	12/184 (6,5)	1,52 [0,81; 2,85]; 0,1914 1,58 [0,80; 3,11]; 0,1879 0,03 [-0,01; 0,08]; 0,1576
SP667	32/215 (14,9)	5/97 (5,2)	2,89 [1,16; 7,18]; 0,0226 3,22 [1,21; 8,53]; 0,0188 0,10 [0,03; 0,16]; 0,0033
SP754	36/204 (17,6)	5/104 (4,8)	3,67 [1,48; 9,07]; 0,0049 4,24 [1,61; 11,17]; 0,0034 0,13 [0,06; 0,19]; 0,0002
SP755	34/322 (10,6)	8/163 (4,9)	2,15 [1,02; 4,54]; 0,0444 2,29 [1,03; 5,06]; 0,0413 0,06 [0,01; 0,10]; 0,0189
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	2,19 [1,49; 3,22]; <0,0001	I^2=0%	p=0,4015

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

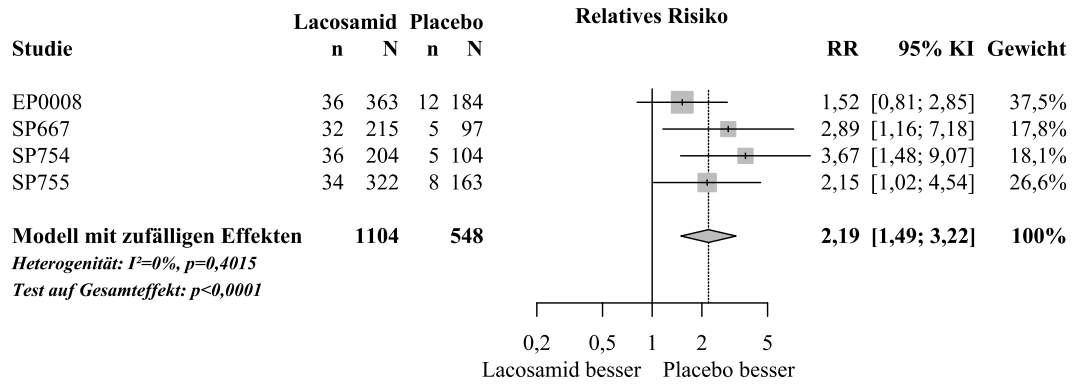


Abbildung 116: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	4/100 (4,0)	4/102 (3,9)	1,02 [0,26; 3,97]; 0,9772 1,02 [0,25; 4,20]; 0,9772 0,00 [-0,05; 0,05]; 0,9772
BIA-2093-302	12/96 (12,5)	3/100 (3,0)	4,17 [1,21; 14,31]; 0,0234 4,62 [1,26; 16,92]; 0,0209 0,10 [0,02; 0,17]; 0,0120
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,12 [0,53; 8,48]; 0,2864	I^2=56,2%	p=0,1310
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

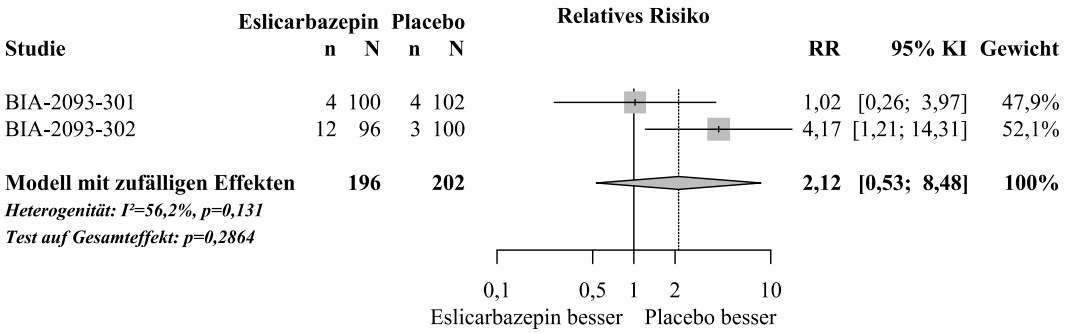


Abbildung 117: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Der numerische Unterschied von 400 mg/Tag Eslicarbazepin zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. Die Meta-Analyse ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2). Da nur 2 Studien vorlagen, konnte kein Prädiktionsintervall berechnet werden. Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit.

Die Ursache des Hinweises auf Heterogenität kann nicht mit Sicherheit identifiziert werden. Entweder ist die Abbruchrate für die Eslicarbazepingruppe der Studie BIA-2093-301 unrealistisch niedrig, oder aber sie ist für die Studie BIA-2093-302 unrealistisch hoch. Der p-Wert von 0,1310 ist nicht hinreichend klein, um auf jeden Fall einen Zufallsfund auf Heterogenität auszuschließen. Dennoch wird konservativ die Ergebnissicherheit herabgestuft.

Tabelle 4-102: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	**Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse**	**Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung**	**Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%**	**≥2 Studien statistisch signifikant**	**≥50% des Gewichts statistisch signifikant**	**gleich-gerichtete Effekte**
Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE	n. b. (da nur 2 Studien)	ja	ja	nein	nein	nein

Im Rahmen der Meta-Analyse zeigten sich für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ für 400mg/Tag Eslicarbazepin keine gleichgerichteten Effekte.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	8/98 (8,2)	4/102 (3,9)	2,08 [0,65; 6,69]; 0,2185 2,18 [0,63; 7,48]; 0,2163 0,04 [-0,02; 0,11]; 0,2079
BIA-2093-302	19/101 (18,8)	3/100 (3,0)	6,27 [1,92; 20,53]; 0,0024 7,49 [2,14; 26,22]; 0,0016 0,16 [0,07; 0,24]; 0,0002
BIA-2093-303	7/85 (8,2)	6/87 (6,9)	1,19 [0,42; 3,41]; 0,7402 1,21 [0,39; 3,77]; 0,7401 0,01 [-0,07; 0,09]; 0,7400
BIA-2093-304	26/216 (12,0)	18/224 (8,0)	1,50 [0,85; 2,65]; 0,1655 1,57 [0,83; 2,95]; 0,1645 0,04 [-0,02; 0,10]; 0,1623
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,00 [1,05; 3,80]; 0,0343	I^2=45%	p=0,1413

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

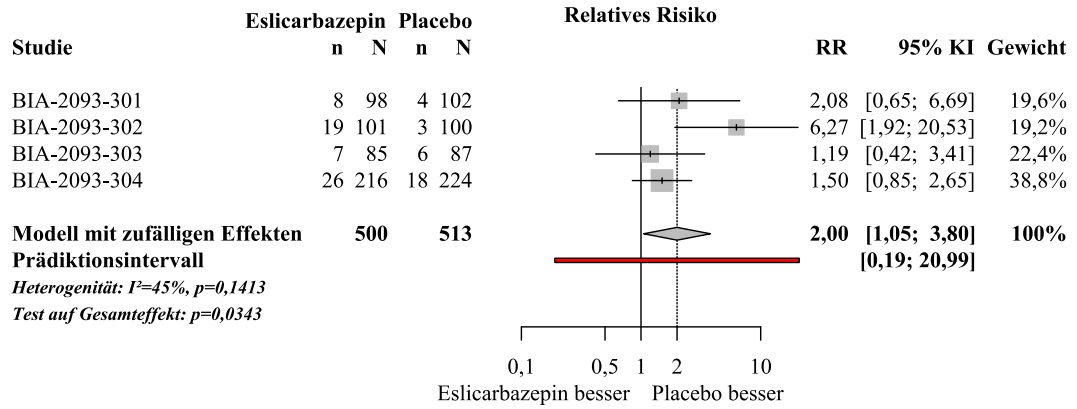


Abbildung 118: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage ($p<0,2$). Zur weiterführenden Untersuchung wurde das Prädiktionsintervall berechnet. Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit.

Die Ursache des Hinweises auf Heterogenität ist augenscheinlich die Studie BIA-2093-302. Es könnten weitere Sensitivitätsanalysen ohne diese Studie berechnet werden. Allerdings ist der p-Wert von 0,1413 nicht hinreichend klein, um auf jeden Fall einen Zufallsfund auf Heterogenität auszuschließen. Als eine konservative Betrachtung der Ergebnisse wird die Ergebnissicherheit herabgestuft.

Tabelle 4-104: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse	Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung	Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%	≥2 Studien statistisch signifikant	≥50% des Gewichts statistisch signifikant	gleich-gerichtete Effekte
Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE	[0,19; 20,99]	ja	ja	nein	nein	nein

Das Prädiktionsintervall beträgt [0,19; 20,99], es liegen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	20/102 (19,6)	4/102 (3,9)	5,00 [1,77; 14,12]; 0,0024 5,98 [1,96; 18,18]; 0,0016 0,16 [0,07; 0,24]; 0,0003
BIA-2093-302	26/98 (26,5)	3/100 (3,0)	8,84 [2,77; 28,27]; 0,0002 11,68 [3,40; 40,08]; <0,0001 0,24 [0,14; 0,33]; <0,0001
BIA-2093-303	9/80 (11,2)	6/87 (6,9)	1,63 [0,61; 4,38]; 0,3314 1,71 [0,58; 5,04]; 0,3300 0,04 [-0,04; 0,13]; 0,3286
BIA-2093-304	54/210 (25,7)	18/224 (8,0)	3,20 [1,94; 5,27]; <0,0001 3,96 [2,23; 7,02]; <0,0001 0,18 [0,11; 0,25]; <0,0001
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	3,62 [2,01; 6,54]; <0,0001	I^2=44,9%	p=0,1419

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

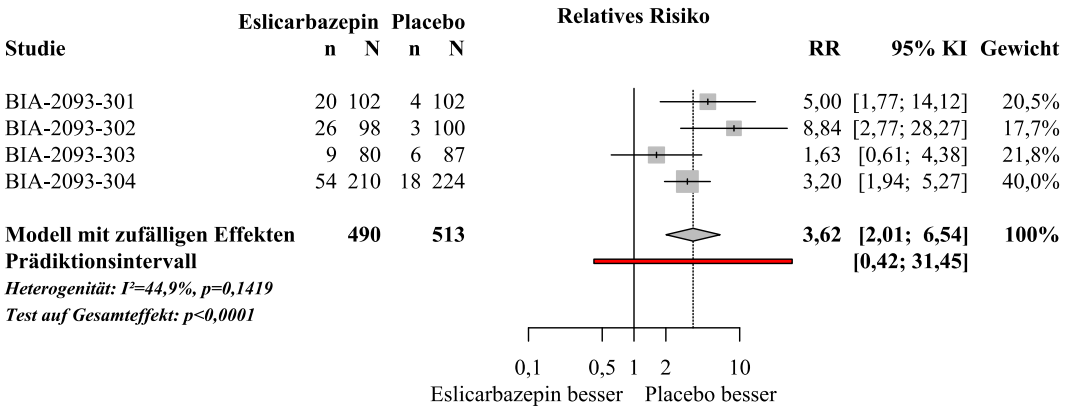


Abbildung 119: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant. Die Meta-Analyse ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2). Keine der 4 Studien kann wegen extremer Werte als offensichtliche Ursache der Heterogenität identifiziert werden. Zur weiterführenden Untersuchung wurde das

Prädiktionsintervall berechnet. Die heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit.

Tabelle 4-106: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	**Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse**	**Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung**	**Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%**	**≥2 Studien statistisch signifikant**	**≥50% des Gewichts statistisch signifikant**	**gleich-gerichtete Effekte**
Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE	[0,42; 31,45]	ja	ja	ja	ja	mäßig

Das Prädiktionsintervall beträgt [0,42; 31,45], es liegen mäßig gleichgerichtete Effekte vor.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-201	3/50 (6,0)	4/47 (8,5)	0,70 [0,17; 2,98]; 0,6349 0,69 [0,15; 3,24]; 0,6346 -0,03 [-0,13; 0,08]; 0,6342
BIA-2093-301	32/300 (10,7)	4/102 (3,9)	2,72 [0,99; 7,50]; 0,0533 2,93 [1,01; 8,48]; 0,0482 0,07 [0,02; 0,12]; 0,0101
BIA-2093-302	57/295 (19,3)	3/100 (3,0)	6,44 [2,06; 20,11]; 0,0013 7,74 [2,37; 25,32]; 0,0007 0,16 [0,11; 0,22]; <0,0001
BIA-2093-303	16/165 (9,7)	6/87 (6,9)	1,41 [0,57; 3,46]; 0,4588 1,45 [0,55; 3,85]; 0,4561 0,03 [-0,04; 0,10]; 0,4317
BIA-2093-304	80/426 (18,8)	18/224 (8,0)	2,34 [1,44; 3,80]; 0,0006 2,65 [1,54; 4,54]; 0,0004 0,11 [0,06; 0,16]; <0,0001
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,22 [1,28; 3,85]; 0,0048	I^2=44,7%	p=0,1242
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

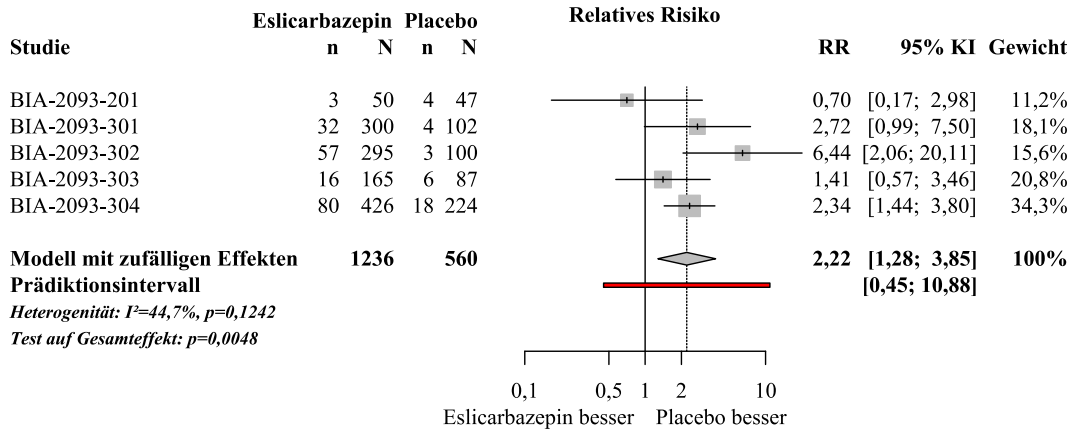


Abbildung 120: Forest-Plot für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2). Zur weiterführenden Untersuchung wurde das Prädiktionsintervall berechnet und eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Studie BIA-2093-201 durchgeführt. Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-108: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse	Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung	Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%	≥2 Studien statistisch signifikant	≥50% des Gewichts statistisch signifikant	gleich-gerichtete Effekte
Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE	[0,45; 10,88]	ja	ja	ja	ja	mäßig

Das Prädiktionsintervall beträgt [0,45; 10,88], es liegen mäßig gleichgerichtete Effekte vor.

Die Ursache des Hinweises auf Heterogenität liegt in der Studie BIA-2093-201. Es ist unplausibel, dass die Studie BIA-2093-201 einen protektiven Effekt für Eslicarbazepin bezüglich des Endpunkts „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ aufweisen sollte. Eine Sensitivitätsanalyse ohne die von den Ergebnissen her gegenteilige Studie BIA-2093-201 führt zu einer homogenen Datenlage für diesen Endpunkt (RR=2,52; 95%-KI [1,52; 4,18]; p=0,0004; I^2=33,4%; Heterogenitäts-p-Wert=0,2118).

Es kann gefolgert werden, dass aus statistischer Sicht der Ausschluss der Studie BIA-2093-201 für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ als sinnvoll angesehen werden kann.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

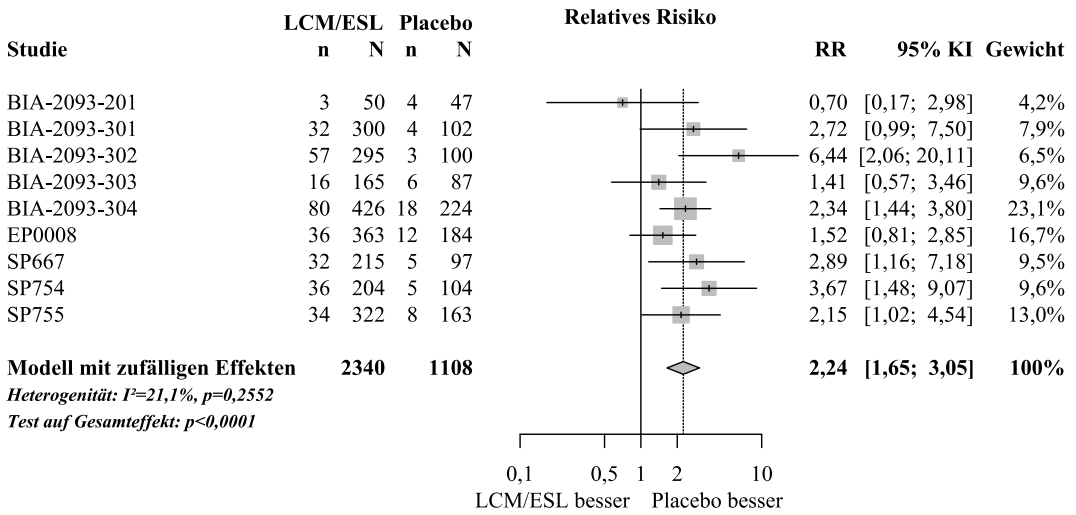


Abbildung 121: Ergebnisse für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüchen aufgrund UE“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ zeigte eine Meta-Analyse der der Lacosamid (Gesamt)-Studien, sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien, dass Patienten der Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 (RR=2,33; 95%-KI [1,76; 3,09]; p<0,0001; I^2=7,6%; Heterogenitäts-p-Wert=0,3714) ergab eine noch etwas homogenere Datenlage (p=0,3714 versus p=0,2552 für den gesamten Studienpool).

UE-Rate (Adverse Events; AE)

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Für den Endpunkt „UE-Rate“ ergaben die Meta-Analysen anhand des RR Hinweise auf eine heterogene Datenlage für die zusammengenommenen Lacosamid-Dosierungen. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wird für den Endpunkt „UE-Rate“ zusätzlich eine Meta-Analyse mit dem Effektmaß OR dargestellt und ein indirekter Vergleich anhand des OR durchgeführt.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	119/183 (65,0)	128/184 (69,6)	0,93 [0,81; 1,08]; 0,3549 0,81 [0,53; 1,26]; 0,3544 -0,05 [-0,14; 0,05]; 0,3536
SP667	85/107 (79,4)	68/97 (70,1)	1,13 [0,96; 1,33]; 0,1299 1,65 [0,87; 3,12]; 0,1258 0,09 [-0,03; 0,21]; 0,1242
SP755	104/163 (63,8)	87/163 (53,4)	1,20 [0,99; 1,44]; 0,0576 1,54 [0,99; 2,40]; 0,0565 0,10 [0,00; 0,21]; 0,0546
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,07 [0,92; 1,25]; 0,3610	I^2=62%	p=0,0718

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

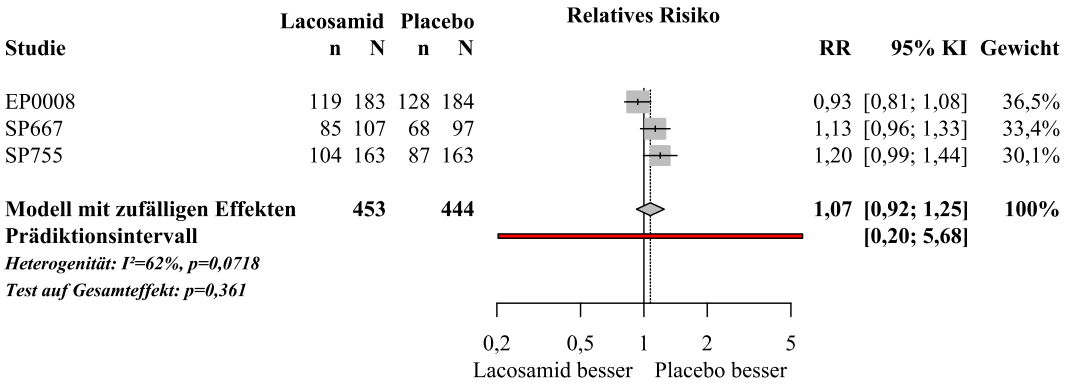


Abbildung 122: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte insgesamt keine statistische Signifikanz. Die Meta-Analyse ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2). Es liegen auch keine deutlich oder mäßig gleichgerichteten Effekte vor.

Tabelle 4-110: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse	Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung	Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%	≥2 Studien statistisch signifikant	≥50% des Gewichts statistisch signifikant	gleich-gerichtete Effekte
UE-Rate	[0,20; 5,68]	ja	nein	nein	nein	nein

Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Ursache für den Hinweis auf Heterogenität ist das geringere RR der Studie EP0008. Es erscheint in der Gesamtschau aller verfügbaren Lacosamid-Daten unplausibel, dass 200 mg/Tag Lacosamid einen protektiven Effekt bezüglich der UE-Rate haben sollte. Daher ist der resultierende Schätzwert von RR=1,07 mit 95%-KI [0,92; 1,25] als konservative (zu niedrige) Schätzung anzusehen. Insofern stellt auch der indirekte Vergleich mit Brivaracetam eine konservative Abschätzung dar. Zur weiterführenden Untersuchung wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Studie EP0008 durchgeführt.

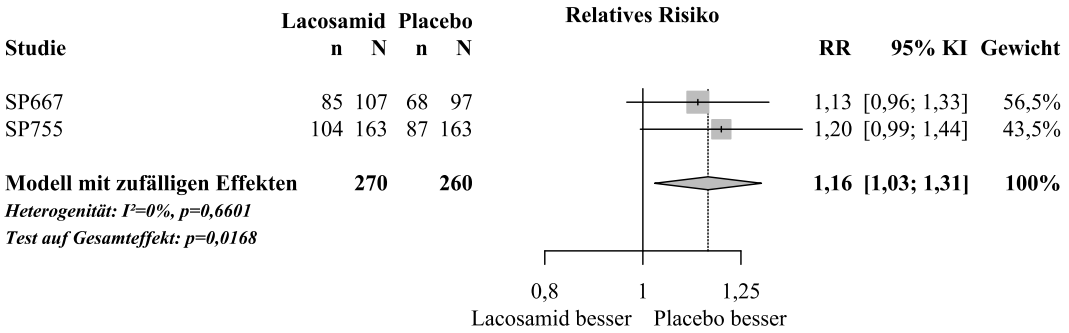


Abbildung 123: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo - ohne Studie EP0008

Die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „UE-Rate“ im Vergleich 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo zeigte ohne die Studie EP0008 keine Heterogenität mehr (p-Wert 0,6601).

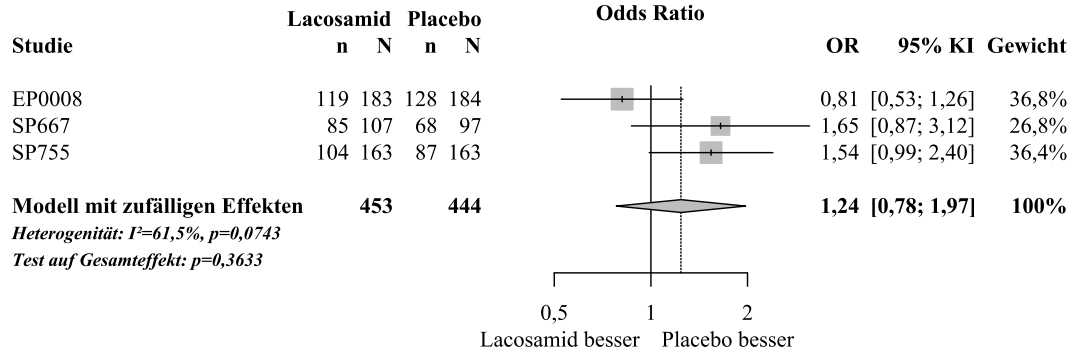


Abbildung 124: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio

Für den Endpunkt „UE-Rate“ ergab die Analyse mit dem Effektmaß OR ebenso einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2). Wiederum kann die Studie EP0008 identifiziert werden, die als ursächlich für den Hinweis auf Heterogenität anzusehen ist.

Das Relative Risiko kann als das zu verwendende Effektmaß beibehalten werden, da das Effektmaß des Odds Ratios zu keiner Verbesserung der Heterogenität führt. Es entsteht eine homogene Datenlage, wenn die Studie EP0008 wegen unplausibler Ergebnisse aus dem Studienpool für 200mg/Tag Lacosamid und dem Endpunkt „UE-Rate“ ausgeschlossen wird.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	143/180 (79,4)	128/184 (69,6)	1,14 [1,01; 1,29]; 0,0316 1,69 [1,05; 2,73]; 0,0316 0,10 [0,01; 0,19]; 0,0294
SP667	87/108 (80,6)	68/97 (70,1)	1,15 [0,98; 1,35]; 0,0879 1,77 [0,93; 3,37]; 0,0837 0,10 [-0,01; 0,22]; 0,0820
SP754	191/204 (93,6)	79/104 (76,0)	1,23 [1,10; 1,38]; 0,0003 4,65 [2,26; 9,55]; <0,0001 0,18 [0,09; 0,27]; <0,0001
SP755	109/159 (68,6)	87/163 (53,4)	1,28 [1,08; 1,53]; 0,0058 1,90 [1,21; 3,00]; 0,0055 0,15 [0,05; 0,26]; 0,0047
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,20 [1,12; 1,28]; <0,0001	I^2=0%	p=0,6381
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

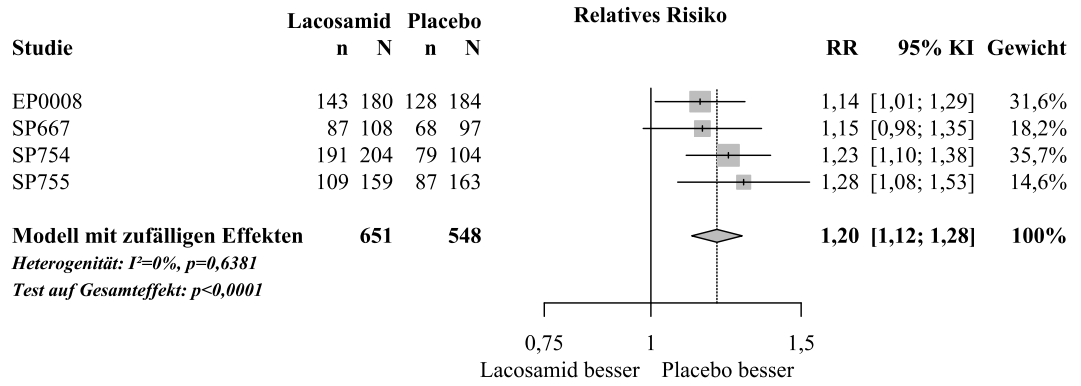


Abbildung 125: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

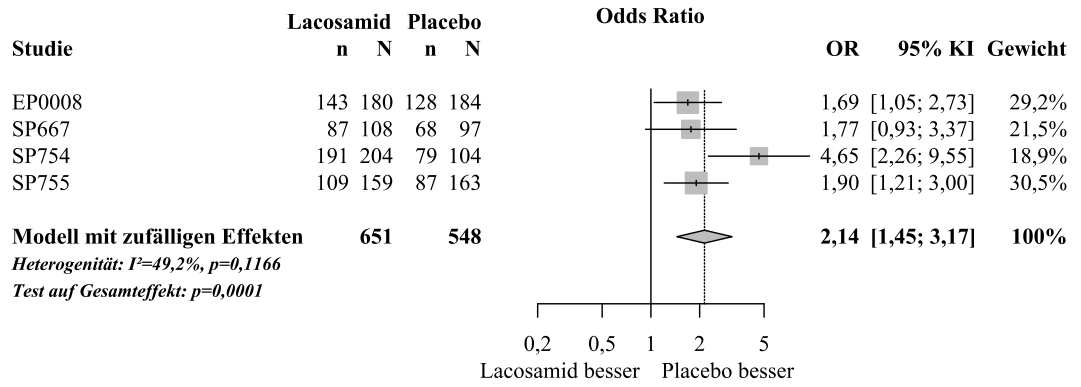


Abbildung 126: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio

Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte die Analyse mit dem Effektmaß OR einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p=0,1166 versus p=0,6381 für das RR). Somit ist insgesamt das Relative Risiko für die 400 mg/Tag-Dosierung und den Endpunkt „UE-Rate“ als das zu verwendende Effektmaß beizubehalten, ebenso für die im Weiteren durchgeführten indirekten Vergleiche.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	262/363 (72,2)	128/184 (69,6)	1,04 [0,92; 1,16]; 0,5298 1,13 [0,77; 1,67]; 0,5237 0,03 [-0,05; 0,11]; 0,5270
SP667	172/215 (80,0)	68/97 (70,1)	1,14 [0,99; 1,32]; 0,0765 1,71 [0,99; 2,95]; 0,0562 0,10 [-0,01; 0,20]; 0,0663
SP754	191/204 (93,6)	79/104 (76,0)	1,23 [1,10; 1,38]; 0,0003 4,65 [2,26; 9,55]; <0,0001 0,18 [0,09; 0,27]; <0,0001
SP755	213/322 (66,1)	87/163 (53,4)	1,24 [1,05; 1,46]; 0,0100 1,71 [1,16; 2,51]; 0,0064 0,13 [0,04; 0,22]; 0,0067
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,15 [1,06; 1,26]; 0,0015	I^2=43,6%	p=0,1497

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

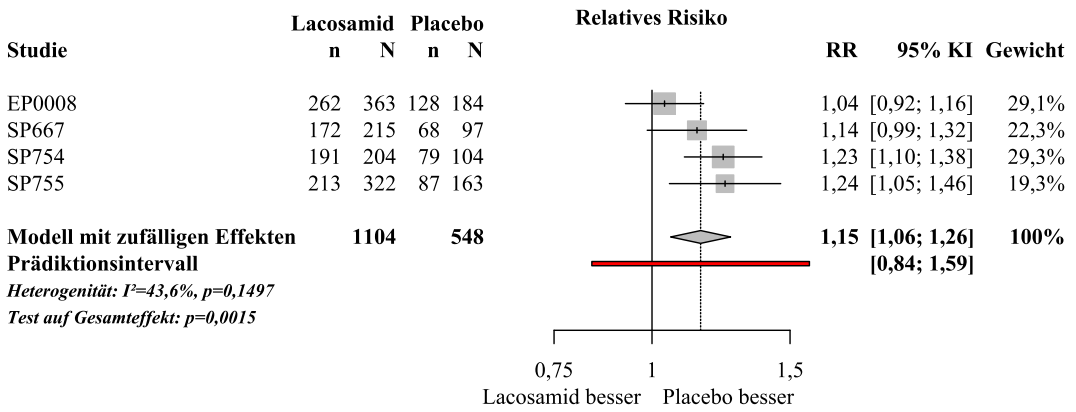


Abbildung 127: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant. Die Meta-Analyse ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Zur

weiterführenden Untersuchung wurde das Prädiktionsintervall berechnet; es liegen keine mäßig oder deutlich gleichgerichteten Effekte vor.

Tabelle 4-113: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse	Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung	Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%	≥2 Studien statistisch signifikant	≥50% des Gewichts statistisch signifikant	gleich-gerichtete Effekte
UE-Rate	[0,84; 1,59]	ja	ja	ja	nein (48,6%)	nein

Die Ursache des Hinweises auf Heterogenität kann durch die auffälligen Resultate der Studie EP0008 identifiziert werden, die für die 200 mg/Tag Dosierung bereits identifiziert wurden. Da die 200 mg/Tag Dosierung ein wesentlicher Bestandteil der zusammengenommenen Dosierungen darstellt, ist die wiederholte Auffälligkeit der Studie gut nachvollziehbar.

Die folgende Abbildung zeigt die Sensitivitätsanalyse, durchgeführt unter Ausschluss der Studie EP0008.

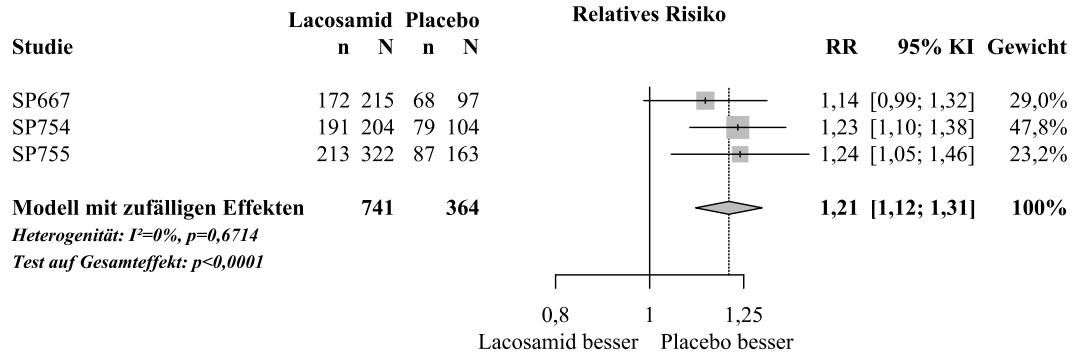


Abbildung 128: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo - ohne Studie EP0008

Eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „UE-Rate“ im Vergleich Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo zeigte ohne die Studie EP0008 keine weitere Heterogenität (p-Wert 0,6714).

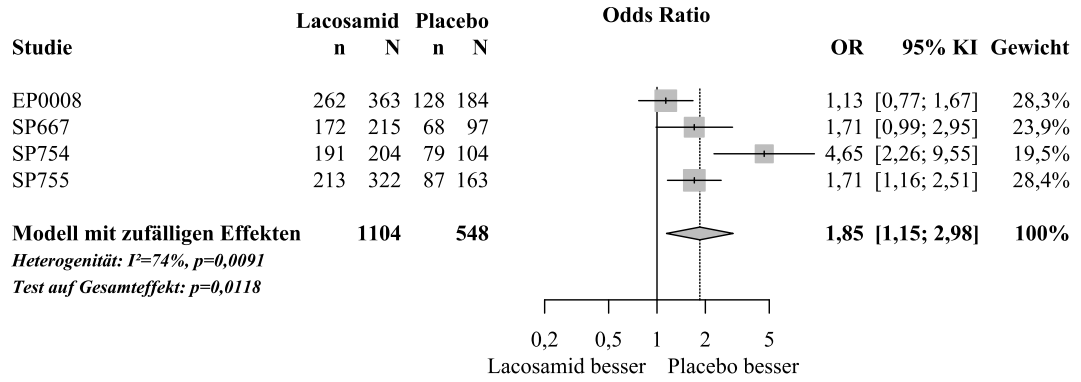


Abbildung 129: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio

Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte die Analyse mit dem Effektmaß OR eine signifikant heterogene Datenlage (p<0,05). Zusätzlich zur Studie EP0008 ist für das Odds Ratio auch die Studie SP754 von den Ergebnissen her auffällig, so dass für die zusammengenommenen Dosierungen von Lacosamid das RR das sinnvollere Effektmaß darstellt.

Insgesamt stellt für alle dargestellten Einzeldosierungen (200 mg/Tag und 400 mg/Tag), sowie für die zusammengenommen Dosierungen von Lacosamid das Relative Risiko im Vergleich zum Odds Ratio das geeignetere Effektmaß dar. Insofern ist auch für die indirekten Vergleiche das Relative Risiko als Effektmaß zu verwenden.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Für die zusammengenommenen Eslicarbazepin-Dosierungen ergab sich für den Endpunkt „UE-Rate“ ein Hinweis auf Heterogenität. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wird für den Endpunkt „UE-Rate“ zusätzlich eine Meta-Analyse mit dem Effektmaß OR dargestellt und ein indirekter Vergleich auch anhand des OR durchgeführt (siehe „Allgemeine Methoden“, Version 4.2, S. 175, (IQWiG, 2015b)).

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-301	44/100 (44,0)	32/102 (31,4)	1,40 [0,98; 2,01]; 0,0673 1,72 [0,97; 3,05]; 0,0650 0,13 [-0,01; 0,26]; 0,0619
BIA-2093-302	75/96 (78,1)	68/100 (68,0)	1,15 [0,97; 1,36]; 0,1119 1,68 [0,89; 3,19]; 0,1123 0,10 [-0,02; 0,22]; 0,1075

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,20 [1,01; 1,43]; 0,0411	I^2=10,7%	p=0,2900

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

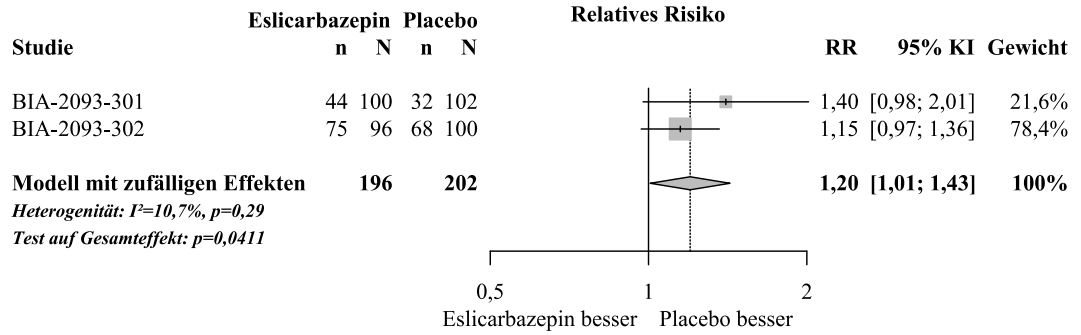


Abbildung 130: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf.

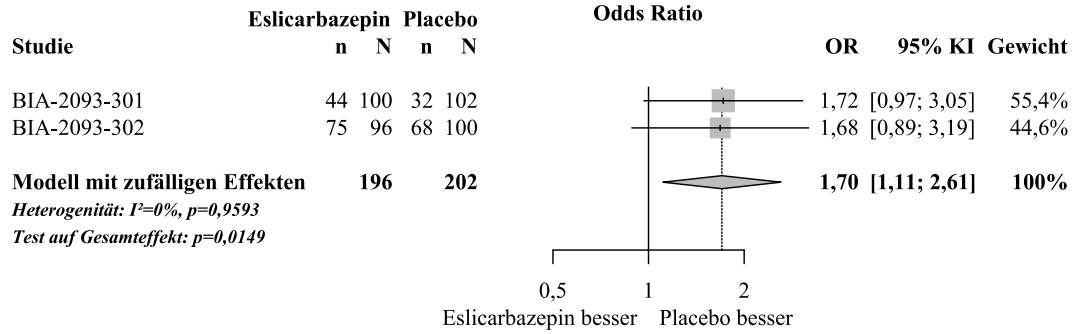


Abbildung 131: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio

Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte die Analyse mit dem Effektmaß OR eine homogene Datenlage, die mit p>0,95 noch ausgeprägter war als für das RR (p=0,29).

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	49/98 (50,0)	32/102 (31,4)	1,59 [1,12; 2,26]; 0,0088 2,19 [1,23; 3,89]; 0,0077 0,19 [0,05; 0,32]; 0,0064
BIA-2093-302	84/101 (83,2)	68/100 (68,0)	1,22 [1,04; 1,44]; 0,0140 2,33 [1,19; 4,54]; 0,0135 0,15 [0,03; 0,27]; 0,0110
BIA-2093-303	45/85 (52,9)	34/87 (39,1)	1,35 [0,97; 1,88]; 0,0715 1,75 [0,96; 3,21]; 0,0691 0,14 [-0,01; 0,29]; 0,0656
BIA-2093-304	145/216 (67,1)	125/224 (55,8)	1,20 [1,04; 1,40]; 0,0153 1,62 [1,10; 2,38]; 0,0150 0,11 [0,02; 0,20]; 0,0140
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,25 [1,13; 1,38]; <0,0001	I^2=0%	p=0,4653

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

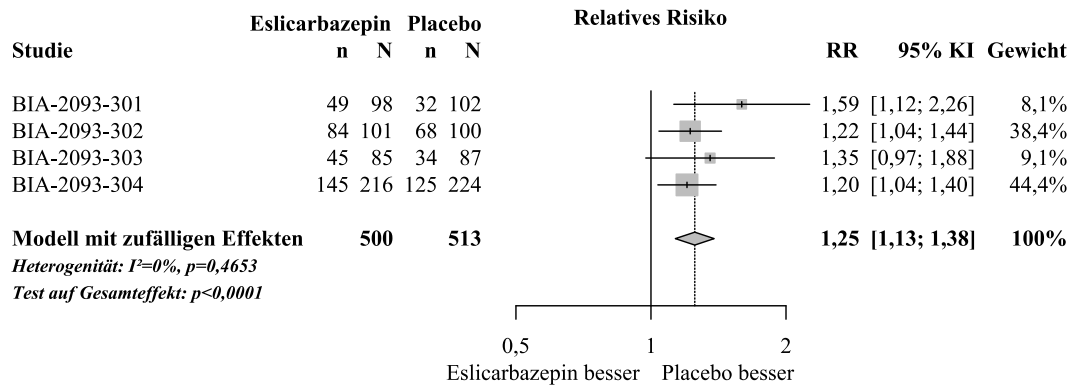


Abbildung 132: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte die Meta-Analyse, dass Patienten der 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf.

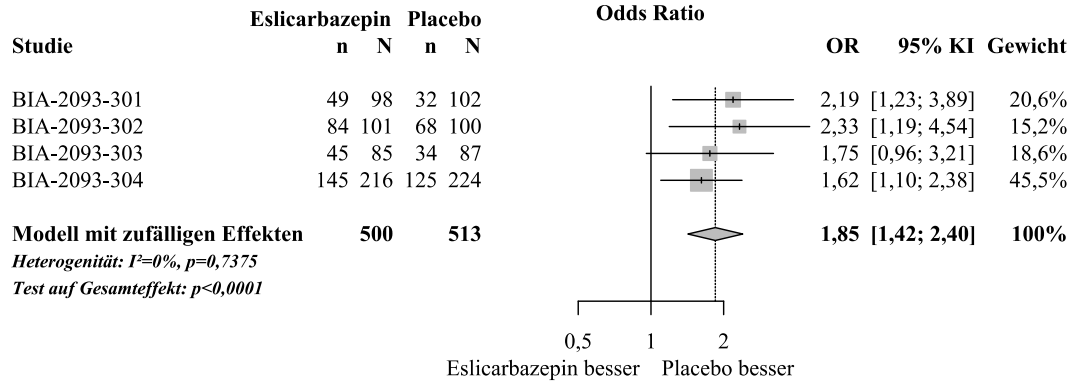


Abbildung 133: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio

Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte die Analyse mit dem Effektmaß OR eine homogene Datenlage, die sich mit p>0,73 als noch ausgeprägter darstellt als für das RR (p=0,4653).

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	62/102 (60,8)	32/102 (31,4)	1,94 [1,40; 2,69]; <0,0001 3,39 [1,90; 6,04]; <0,0001 0,29 [0,16; 0,42]; <0,0001
BIA-2093-302	78/98 (79,6)	68/100 (68,0)	1,17 [0,99; 1,38]; 0,0658 1,84 [0,96; 3,50]; 0,0656 0,12 [-0,01; 0,24]; 0,0612
BIA-2093-303	49/80 (61,2)	34/87 (39,1)	1,57 [1,14; 2,15]; 0,0052 2,46 [1,32; 4,59]; 0,0045 0,22 [0,07; 0,37]; 0,0033
BIA-2093-304	163/210 (77,6)	125/224 (55,8)	1,39 [1,21; 1,60]; <0,0001 2,75 [1,81; 4,17]; <0,0001 0,22 [0,13; 0,30]; <0,0001
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,43 [1,19; 1,73]; 0,0002	I^2=67,2%	p=0,0275
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

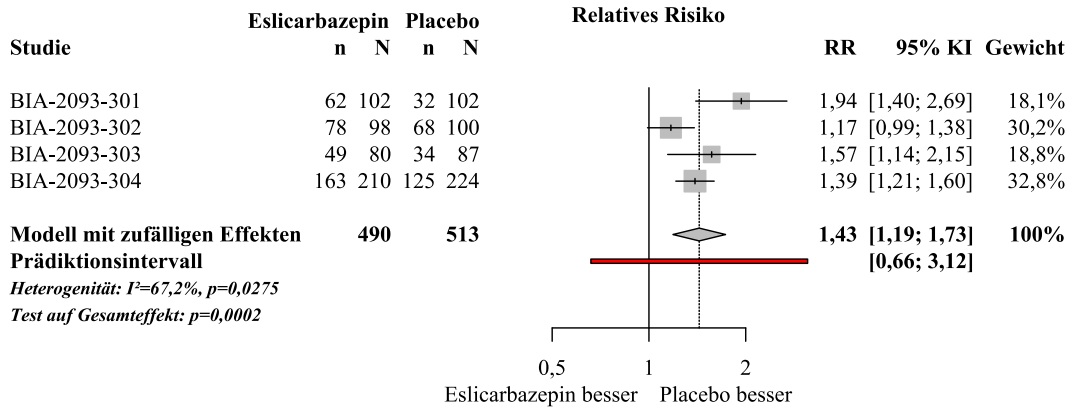


Abbildung 134: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant. Die Meta-Analyse zeigte eine signifikant heterogene Datenlage ($p<0,05$).

Tabelle 4-117: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse	Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung	Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%	≥2 Studien statistisch signifikant	≥50% des Gewichts statistisch signifikant	gleich-gerichtete Effekte
UE-Rate	[0,66; 3,12]	ja	ja	ja	ja	mäßig

Das Prädiktionsintervall wurde berechnet und es zeigten sich mäßig gleichgerichtete Effekte. Die vollständige Homogenität der Daten kann dadurch erreicht werden, indem als Effektmaß das Odds Ratio verwendet wird, siehe die folgende Grafik.

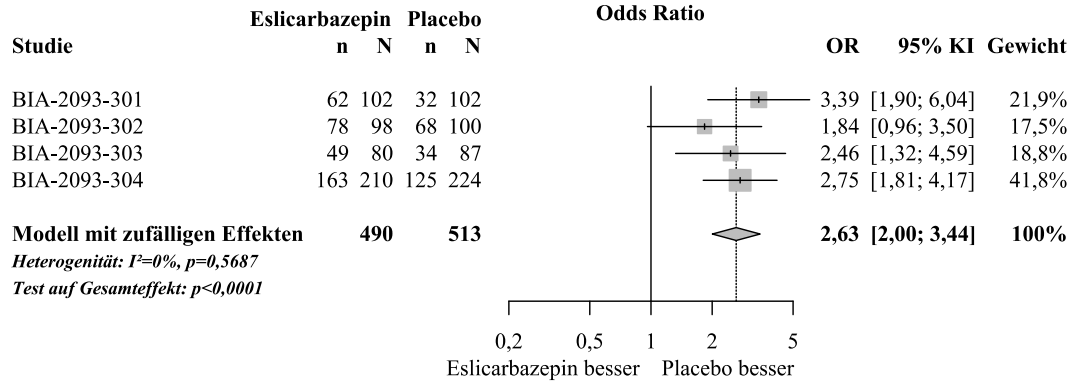


Abbildung 135: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio

Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte die Analyse mit dem Effektmaß OR eine vollständig homogene Datenlage (mit p=0,5687 für die Heterogenität). Somit ist das Odds Ratio besser als das Relative Risiko geeignet, die 4 Eslicarbazepin-Studien mit der Dosis von 1200 mg/Tag meta-analytisch zusammen zu fassen. Auch der spätere indirekte Vergleich ist somit anhand des Effektmaßes des Odds Ratios durchzuführen.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-201	19/50 (38,0)	21/47 (44,7)	0,85 [0,53; 1,37]; 0,5048 0,76 [0,34; 1,71]; 0,5045 -0,07 [-0,26; 0,13]; 0,5035
BIA-2093-301	155/300 (51,7)	32/102 (31,4)	1,65 [1,21; 2,24]; 0,0015 2,34 [1,45; 3,76]; 0,0005 0,20 [0,10; 0,31]; 0,0002
BIA-2093-302	237/295 (80,3)	68/100 (68,0)	1,18 [1,02; 1,37]; 0,0250 1,92 [1,16; 3,20]; 0,0118 0,12 [0,02; 0,23]; 0,0178
BIA-2093-303	94/165 (57,0)	34/87 (39,1)	1,46 [1,09; 1,96]; 0,0120 2,06 [1,22; 3,50]; 0,0073 0,18 [0,05; 0,31]; 0,0059
BIA-2093-304	308/426 (72,3)	125/224 (55,8)	1,30 [1,14; 1,48]; 0,0001 2,07 [1,47; 2,90]; <0,0001 0,16 [0,09; 0,24]; <0,0001
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,29 [1,12; 1,48]; 0,0004	I^2=47,5%	p=0,1067
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

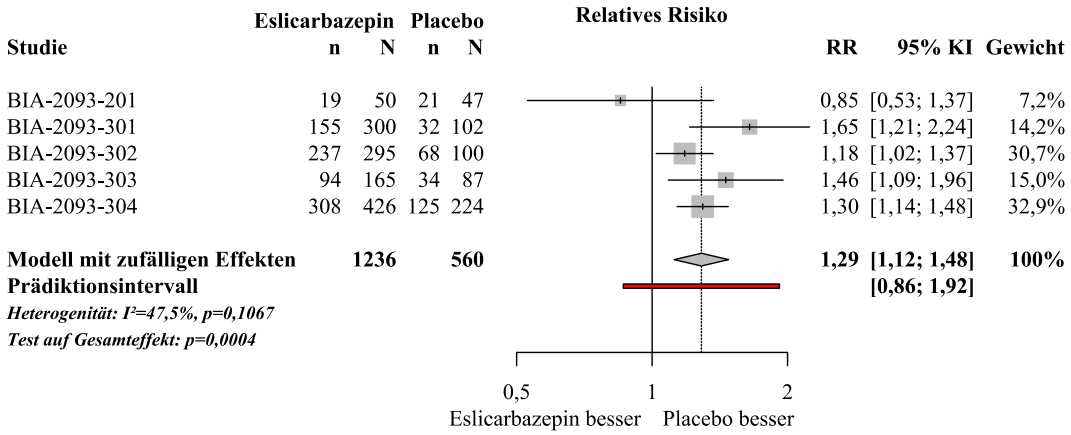


Abbildung 136: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant. Die Meta-Analyse ergibt einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2). Das Prädiktionsintervall wurde berechnet, und es zeigen sich mäßig gleichgerichtete Effekte (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle 4-119: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „UE-Rate“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse	Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung	Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%	≥2 Studien statistisch signifikant	≥50% des Gewichts statistisch signifikant	gleich-gerichtete Effekte
UE-Rate	[0,86; 1,92]	ja	ja	ja	ja	mäßig

Es erscheint unplausibel, dass in der Studie BIA-2093-201 die Eslicarbazepin-Patienten ein geringeres Risiko als Placebo-Patienten aufweisen, ein UE zu erleiden. Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 ergab eine deutlich homogenere Datenlage bezüglich des Endpunkts „UE-Rate“ (RR=1,32; 95%-KI [1,16; 1,49]; p<0,0001; I^2=39,1%; Heterogenitäts-p-Wert=0,1772).

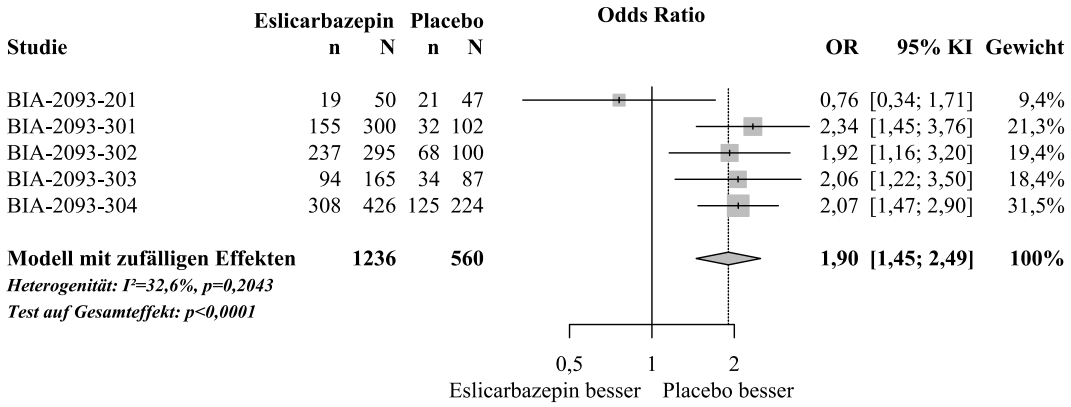


Abbildung 137: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio

Eine noch bessere Homogenität wird durch das Effektmaß des Odds Ratios erzielt. Es zeigt sich für den Endpunkt „UE-Rate“ eine homogene Datenlage aller Eslicarbazepin-Daten (Gesamt) mit p=0,2043, wobei die Studie BIA-2093-201 zwar auffällt, aber formal nicht zur Heterogenität anhand des Kriteriums p<0,2 führt.

Somit wird auch für den indirekten Vergleich des Endpunktes „UE-Rate“ bezüglich der zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin das Effektmaß des Odds Ratios verwendet.

Dies gilt ebenso für die einzelnen Dosierungen von 400 mg/Tag, 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag Eslicarbazepin, wo ebenso das Effektmaß des Odds Ratios zu einer verbesserten Homogenität der Daten führt.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

Die Meta-Analyse der kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin zeigte statistisch signifikant heterogene Ergebnisse. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wird für den Endpunkt „UE-Rate“ zusätzlich eine Meta-Analyse mit dem Effektmaß OR dargestellt und ein indirekter Vergleich anhand des OR durchgeführt.

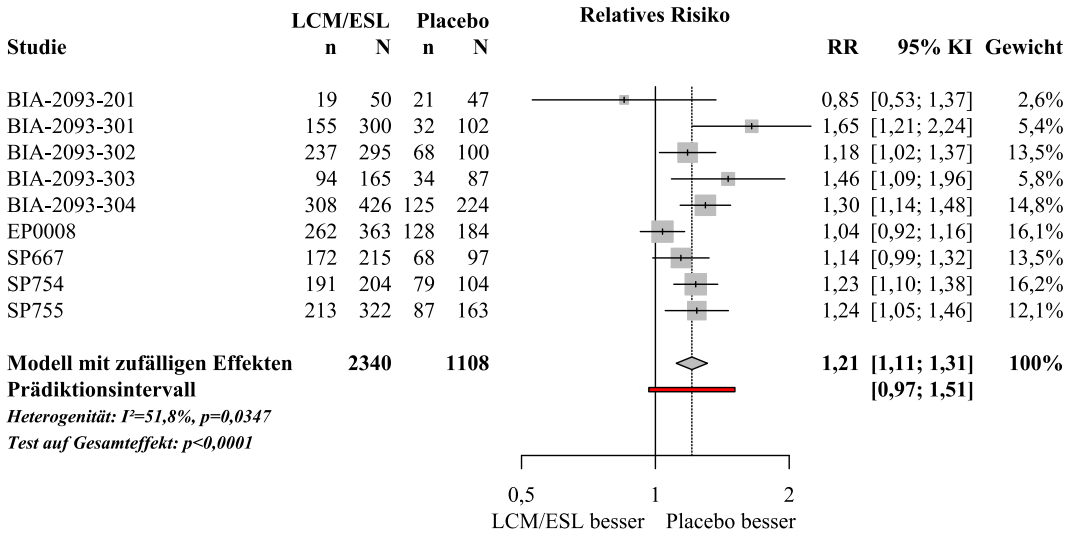


Abbildung 138: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte eine Meta-Analyse der Lacosamid (Gesamt)-Studien, sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien, dass Patienten der Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant. Die Meta-Analyse zeigte eine signifikant heterogene Datenlage (p<0,05).

Tabelle 4-120: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „UE-Rate“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid/Eslicarbazepin

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse	Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung	Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%	≥2 Studien statistisch signifikant	≥50% des Gewichts statistisch signifikant	gleich-gerichtete Effekte
Somnolenz	[0,97; 1,51]	ja	ja	ja	ja	mäßig

Das Prädiktionsintervall beträgt [0,97; 1,51], es liegen mäßig gleichgerichtete Effekte vor.

Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 (RR=1,22; 95%-KI [1,12; 1,32]; p<0,0001; I²=52,8%; Heterogenitäts-p-Wert=0,0382) ergab fast identische Ergebnisse gegenüber der Analyse inklusive dieser Studie. Es ist somit statistisch als unwesentlich einzustufen, ob die Studie BIA-2093-201 in die Meta-Analyse für den Endpunkt „UE-Rate“ bezüglich der Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme eingeschlossen wird.

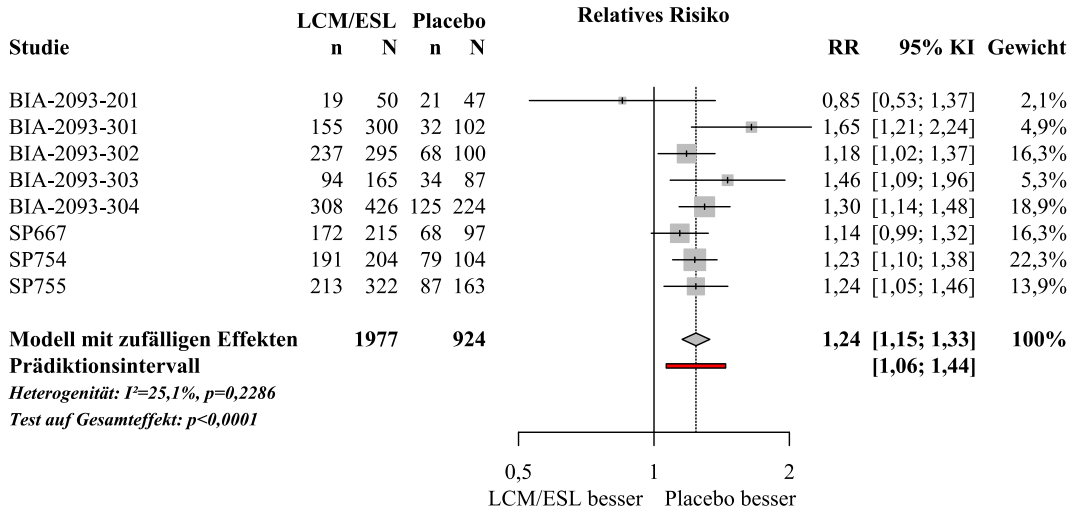


Abbildung 139: Ergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) – ohne Studie EP0008

Die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „UE-Rate“ zu Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo zeigte ohne die Studie EP0008 keine Heterogenität mehr (p-Wert 0,2286). Das RR [95% KI] betrug 1,24 [1,15; 1,33] und unterschied sich daher kaum von dem Wert mit der Studie EP0008.

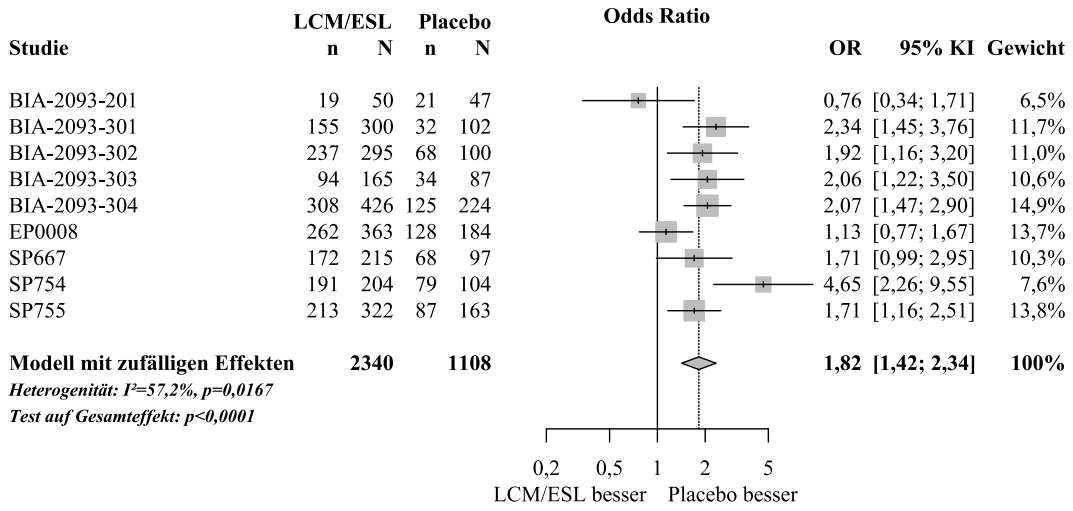


Abbildung 140: Forest-Plot für den Endpunkt „UE-Rate“ aus RCT; Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo; Effektmaß Odds Ratio

Für den Endpunkt „UE-Rate“ zeigte die Analyse mit dem Effektmaß OR keine verbesserte Datenlage hinsichtlich der festzustellenden signifikanten Heterogenität (p<0,05).

Ataxie/abnormale Koordination (Ataxia/coordination abnormal)

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	1/183 (0,5)	0/184 (0,0)	3,02 [0,12; 73,56]; 0,4981 3,03 [0,12; 74,94]; 0,4977 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,4750
SP667	5/107 (4,7)	4/97 (4,1)	1,13 [0,31; 4,10]; 0,8488 1,14 [0,30; 4,37]; 0,8488 0,01 [-0,05; 0,06]; 0,8483
SP755	7/163 (4,3)	1/163 (0,6)	7,00 [0,87; 56,26]; 0,0672 7,27 [0,88; 59,77]; 0,0650 0,04 [0,00; 0,07]; 0,0305
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	2,12 [0,66; 6,82]; 0,2093	I^2=13,1%	p=0,3163
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

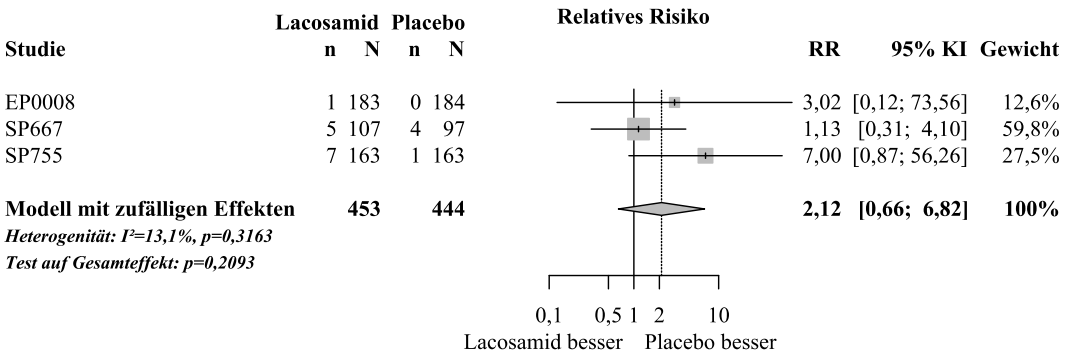


Abbildung 141: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	5/180 (2,8)	0/184 (0,0)	11,24 [0,63; 201,86]; 0,1005 11,56 [0,63; 210,68]; 0,0983 0,03 [0,00; 0,05]; 0,0370
SP667	16/108 (14,8)	4/97 (4,1)	3,59 [1,24; 10,38]; 0,0181 4,04 [1,30; 12,55]; 0,0156 0,11 [0,03; 0,18]; 0,0071
SP754	18/204 (8,8)	2/104 (1,9)	4,59 [1,09; 19,40]; 0,0383 4,94 [1,12; 21,70]; 0,0346 0,07 [0,02; 0,12]; 0,0040
SP755	10/159 (6,3)	1/163 (0,6)	10,25 [1,33; 79,16]; 0,0256 10,87 [1,38; 85,96]; 0,0237 0,06 [0,02; 0,10]; 0,0050
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	4,81 [2,25; 10,30]; <0,0001	I^2=0%	p=0,7569
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

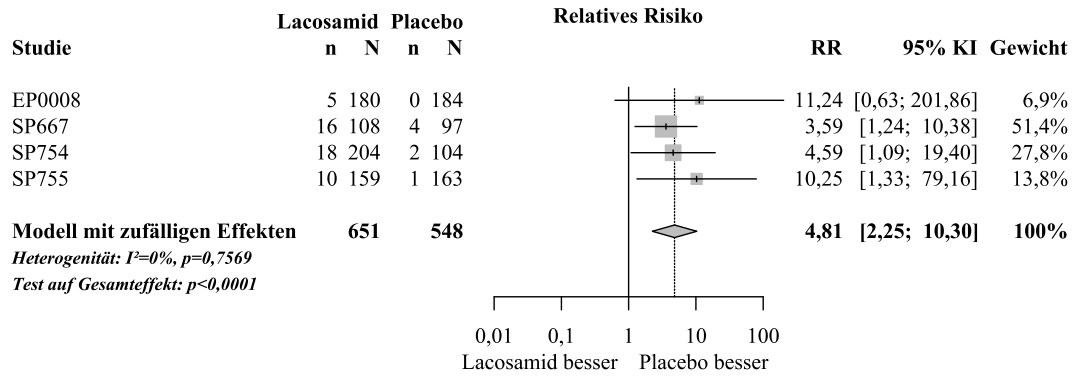


Abbildung 142: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	6/363 (1,7)	0/184 (0,0)	6,61 [0,37; 116,65]; 0,1974 6,71 [0,38; 119,75]; 0,1955 0,02 [0,00; 0,03]; 0,0369
SP667	21/215 (9,8)	4/97 (4,1)	2,37 [0,84; 6,71]; 0,1048 2,52 [0,84; 7,54]; 0,0993 0,06 [0,00; 0,11]; 0,0484
SP754	18/204 (8,8)	2/104 (1,9)	4,59 [1,09; 19,40]; 0,0383 4,94 [1,12; 21,70]; 0,0346 0,07 [0,02; 0,12]; 0,0040
SP755	17/322 (5,3)	1/163 (0,6)	8,61 [1,16; 64,10]; 0,0356 9,03 [1,19; 68,46]; 0,0333 0,05 [0,02; 0,07]; 0,0008
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	3,64 [1,72; 7,72]; 0,0007	I^2=0%	p=0,6378
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

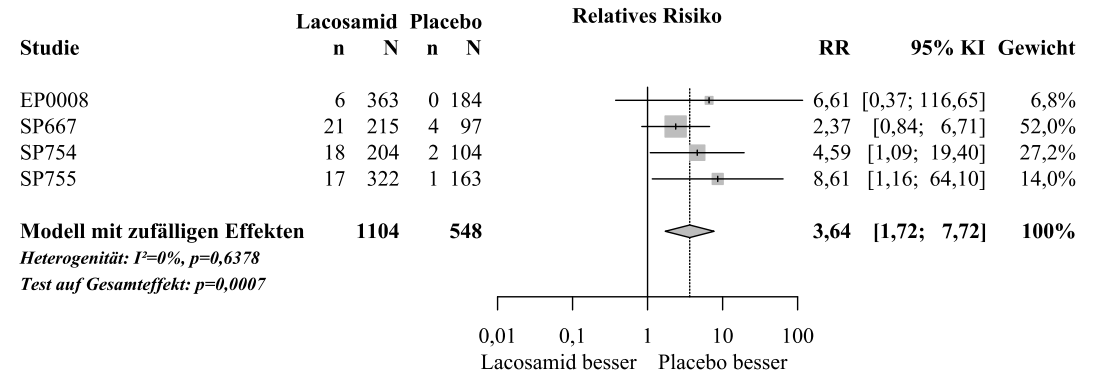


Abbildung 143: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-302	5/96 (5,2)	5/100 (5,0)	1,04 [0,31; 3,48]; 0,9472 1,04 [0,29; 3,73]; 0,9472 0,00 [-0,06; 0,06]; 0,9472
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ zeigte eine Analyse der Studie BIA-2093-302, dass Patienten des 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten des Placebo-Armes. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-302	13/101 (12,9)	5/100 (5,0)	2,57 [0,95; 6,95]; 0,0622 2,81 [0,96; 8,19]; 0,0590 0,08 [0,00; 0,16]; 0,0481
BIA-2093-303	2/85 (2,4)	1/87 (1,1)	2,05 [0,19; 22,16]; 0,5555 2,07 [0,18; 23,29]; 0,5550 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,5478
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,49 [0,99; 6,23]; 0,0514	I^2=0%	p=0,8618
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

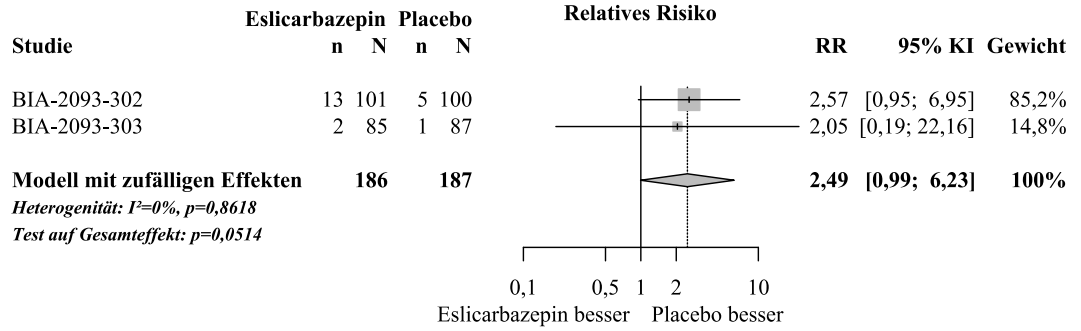


Abbildung 144: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert** **OR [95% KI]; p-Wert** **RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-302	11/98 (11,2)	5/100 (5,0)	2,24 [0,81; 6,22]; 0,1201 2,40 [0,80; 7,19]; 0,1172 0,06 [-0,01; 0,14]; 0,1071
BIA-2093-303	4/80 (5,0)	1/87 (1,1)	4,35 [0,50; 38,11]; 0,1843 4,53 [0,50; 41,38]; 0,1811 0,04 [-0,01; 0,09]; 0,1525
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,53 [1,01; 6,37]; 0,0487	I^2=0%	p=0,5873
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

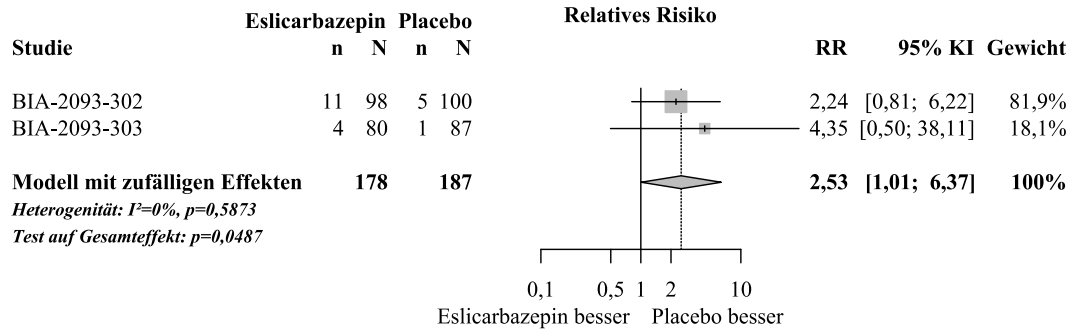


Abbildung 145: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert** **OR [95% KI]; p-Wert** **RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-302	29/295 (9,8)	5/100 (5,0)	1,97 [0,78; 4,94]; 0,1505 2,07 [0,78; 5,51]; 0,1443 0,05 [-0,01; 0,10]; 0,0828
BIA-2093-303	6/165 (3,6)	1/87 (1,1)	3,16 [0,39; 25,86]; 0,2826 3,25 [0,38; 27,40]; 0,2794 0,02 [-0,01; 0,06]; 0,1793
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,12 [0,91; 4,94]; 0,0804	I^2=0%	p=0,6840
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

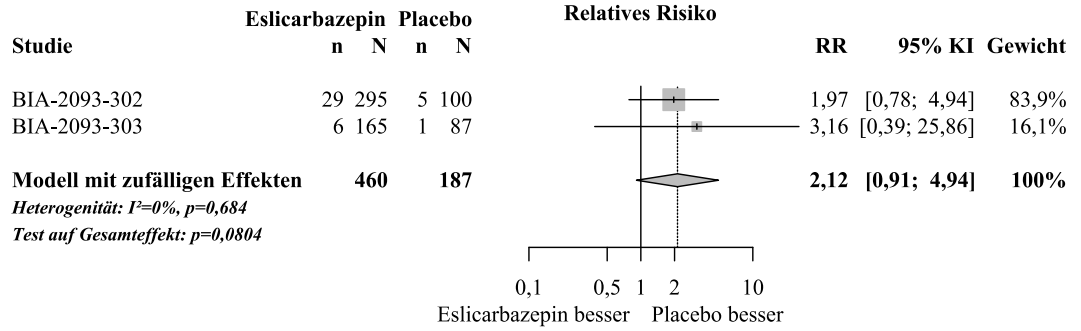


Abbildung 146: Forest-Plot für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

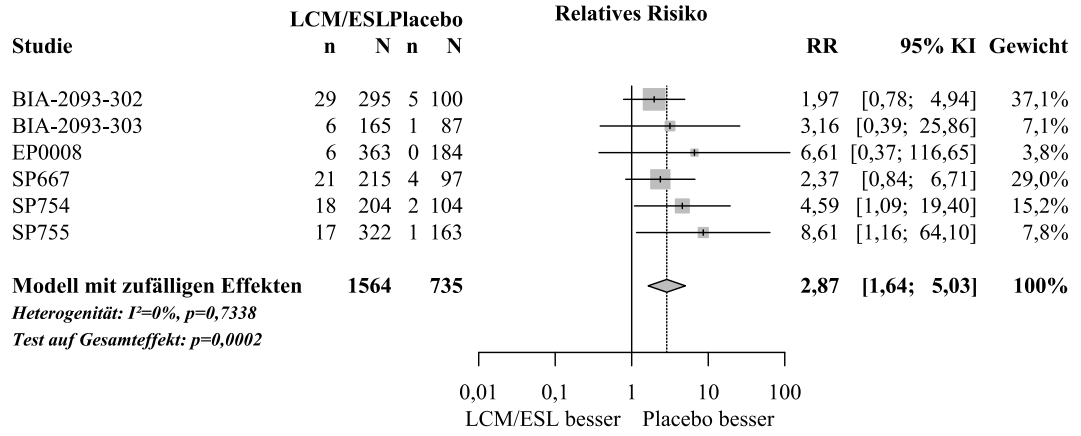


Abbildung 147: Ergebnisse für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ zeigte eine Meta-Analyse der Lacosamid (Gesamt)-Studien, sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien, dass Patienten der Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Diplopie (Diplopia)

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	4/183 (2,2)	1/184 (0,5)	4,02 [0,45; 35,64]; 0,2112 4,09 [0,45; 36,94]; 0,2098 0,02 [-0,01; 0,04]; 0,1744
SP667	4/107 (3,7)	2/97 (2,1)	1,81 [0,34; 9,68]; 0,4863 1,84 [0,33; 10,30]; 0,4854 0,02 [-0,03; 0,06]; 0,4725
SP755	13/163 (8,0)	2/163 (1,2)	6,50 [1,49; 28,35]; 0,0127 6,98 [1,55; 31,43]; 0,0114 0,07 [0,02; 0,11]; 0,0032
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	3,78 [1,41; 10,15]; 0,0082	I^2=0%	p=0,5258
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

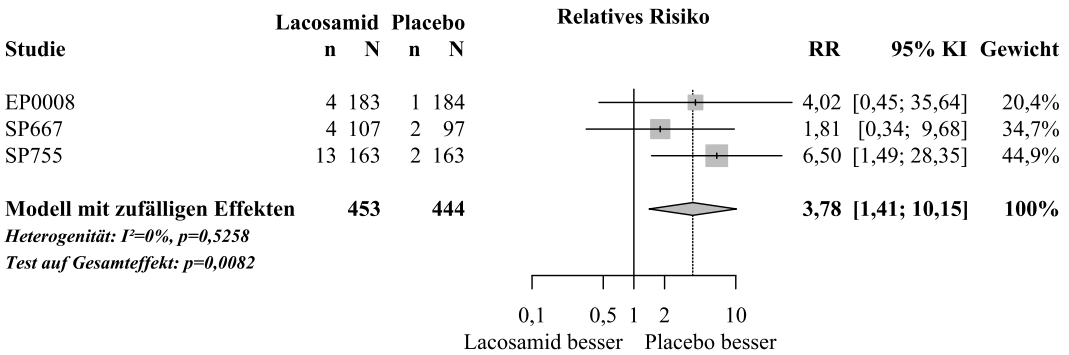


Abbildung 148: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Diplopie“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	13/180 (7,2)	1/184 (0,5)	13,29 [1,76; 100,53]; 0,0122 14,25 [1,84; 110,08]; 0,0109 0,07 [0,03; 0,11]; 0,0009
SP667	12/108 (11,1)	2/97 (2,1)	5,39 [1,24; 23,48]; 0,0249 5,94 [1,29; 27,25]; 0,0219 0,09 [0,02; 0,16]; 0,0069
SP754	21/204 (10,3)	3/104 (2,9)	3,57 [1,09; 11,69]; 0,0356 3,86 [1,12; 13,27]; 0,0318 0,07 [0,02; 0,13]; 0,0058
SP755	16/159 (10,1)	2/163 (1,2)	8,20 [1,92; 35,09]; 0,0046 9,01 [2,04; 39,85]; 0,0038 0,09 [0,04; 0,14]; 0,0005
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	5,76 [2,78; 11,93]; <0,0001	I^2=0%	p=0,6741
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

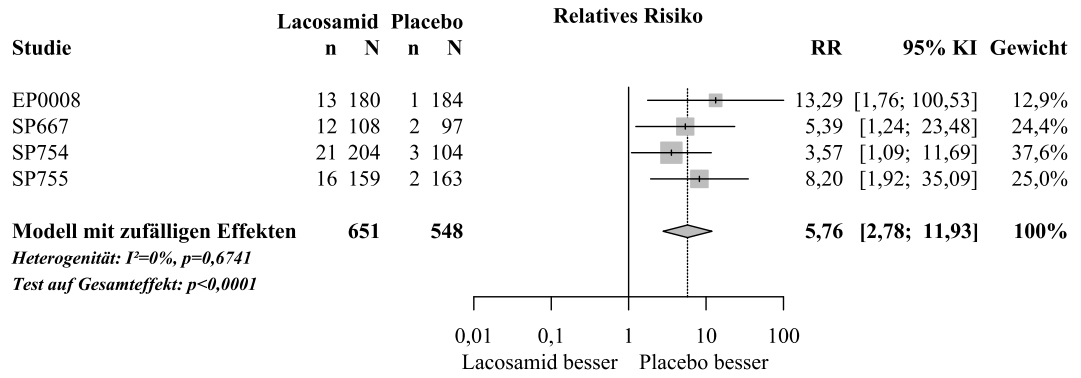


Abbildung 149: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Diplopie“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	17/363 (4,7)	1/184 (0,5)	8,62 [1,16; 64,25]; 0,0356 8,99 [1,19; 68,10]; 0,0335 0,04 [0,02; 0,07]; 0,0008
SP667	16/215 (7,4)	2/97 (2,1)	3,61 [0,85; 15,39]; 0,0828 3,82 [0,86; 16,95]; 0,0780 0,05 [0,01; 0,10]; 0,0193
SP754	21/204 (10,3)	3/104 (2,9)	3,57 [1,09; 11,69]; 0,0356 3,86 [1,12; 13,27]; 0,0318 0,07 [0,02; 0,13]; 0,0058
SP755	29/322 (9,0)	2/163 (1,2)	7,34 [1,77; 30,38]; 0,0060 7,97 [1,88; 33,82]; 0,0049 0,08 [0,04; 0,11]; <0,0001
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	4,82 [2,35; 9,91]; <0,0001	I^2=0%	p=0,7801

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

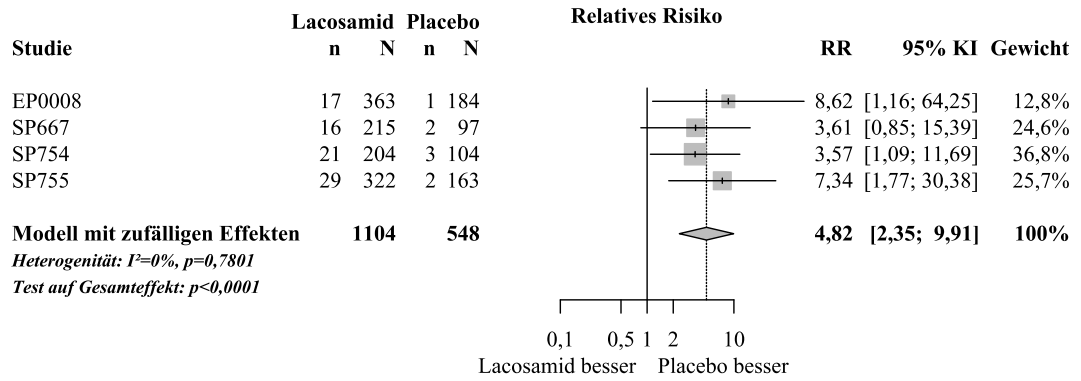


Abbildung 150: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Diplopie“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	2/100 (2,0)	0/102 (0,0)	5,10 [0,25; 104,90]; 0,2910 5,20 [0,25; 109,75]; 0,2891 0,02 [-0,01; 0,05]; 0,2369
BIA-2093-302	8/96 (8,3)	4/100 (4,0)	2,08 [0,65; 6,69]; 0,2177 2,18 [0,63; 7,50]; 0,2155 0,04 [-0,02; 0,11]; 0,2071
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,34 [0,79; 6,95]; 0,1260	I^2=0%	p=0,5859
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

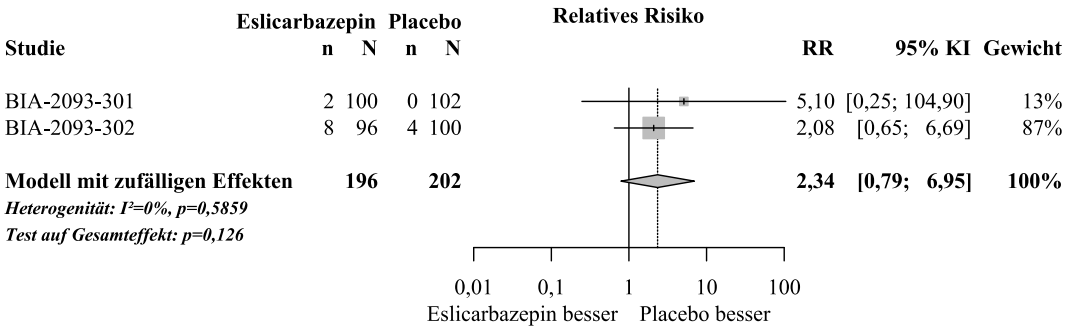


Abbildung 151: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Diplopie“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	7/98 (7,1)	0/102 (0,0)	15,61 [0,90; 269,63]; 0,0588 16,80 [0,95; 298,31]; 0,0545 0,07 [0,02; 0,13]; 0,0093
BIA-2093-302	15/101 (14,9)	4/100 (4,0)	3,71 [1,28; 10,80]; 0,0160 4,19 [1,34; 13,10]; 0,0139 0,11 [0,03; 0,19]; 0,0073
BIA-2093-303	1/85 (1,2)	1/87 (1,1)	1,02 [0,07; 16,10]; 0,9868 1,02 [0,06; 16,64]; 0,9868 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9868
BIA-2093-304	14/216 (6,5)	4/224 (1,8)	3,63 [1,21; 10,85]; 0,0211 3,81 [1,23; 11,77]; 0,0200 0,05 [0,01; 0,08]; 0,0132
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	3,69 [1,81; 7,53]; 0,0003	I^2=0%	p=0,5998

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

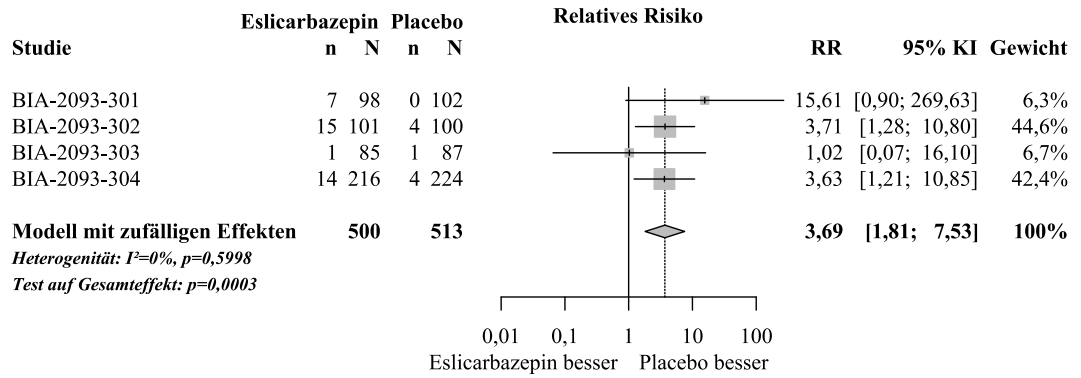


Abbildung 152: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Diplopie“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	11/102 (10,8)	0/102 (0,0)	23,00 [1,37; 385,18]; 0,0292 25,77 [1,50; 443,39]; 0,0252 0,11 [0,05; 0,17]; 0,0007
BIA-2093-302	10/98 (10,2)	4/100 (4,0)	2,55 [0,83; 7,86]; 0,1029 2,73 [0,83; 9,01]; 0,0999 0,06 [-0,01; 0,13]; 0,0876
BIA-2093-303	3/80 (3,8)	1/87 (1,1)	3,26 [0,35; 30,73]; 0,3014 3,35 [0,34; 32,89]; 0,2994 0,03 [-0,02; 0,07]; 0,2810
BIA-2093-304	22/210 (10,5)	4/224 (1,8)	5,87 [2,06; 16,74]; 0,0009 6,44 [2,18; 19,01]; 0,0008 0,09 [0,04; 0,13]; 0,0001
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	4,36 [2,16; 8,80]; <0,0001	I^2=0%	p=0,4273

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

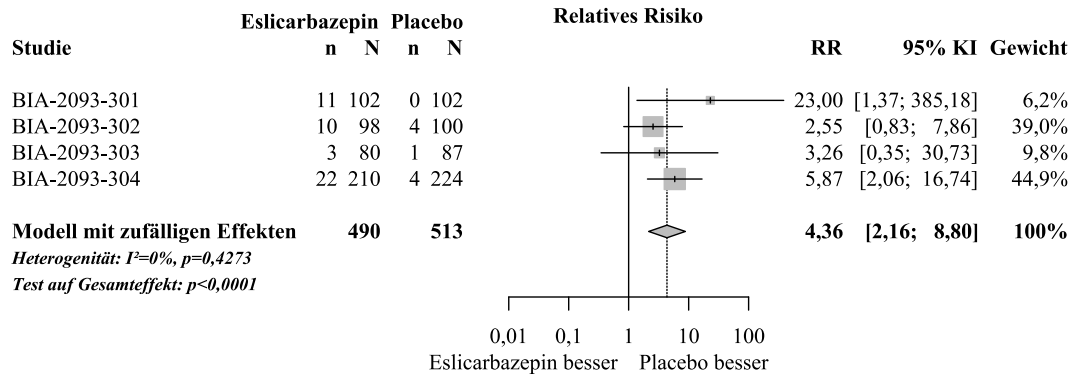


Abbildung 153: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Diplopie“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	20/300 (6,7)	0/102 (0,0)	14,03 [0,86; 229,90]; 0,0642 14,98 [0,90; 249,98]; 0,0594 0,07 [0,04; 0,10]; <0,0001
BIA-2093-302	33/295 (11,2)	4/100 (4,0)	2,80 [1,02; 7,70]; 0,0465 3,02 [1,04; 8,76]; 0,0415 0,07 [0,02; 0,12]; 0,0074
BIA-2093-303	4/165 (2,4)	1/87 (1,1)	2,11 [0,24; 18,58]; 0,5015 2,14 [0,24; 19,42]; 0,5001 0,01 [-0,02; 0,05]; 0,4412
BIA-2093-304	36/426 (8,5)	4/224 (1,8)	4,73 [1,71; 13,13]; 0,0028 5,08 [1,78; 14,45]; 0,0023 0,07 [0,04; 0,10]; <0,0001
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	3,72 [1,92; 7,23]; 0,0001	I^2=0%	p=0,6289

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

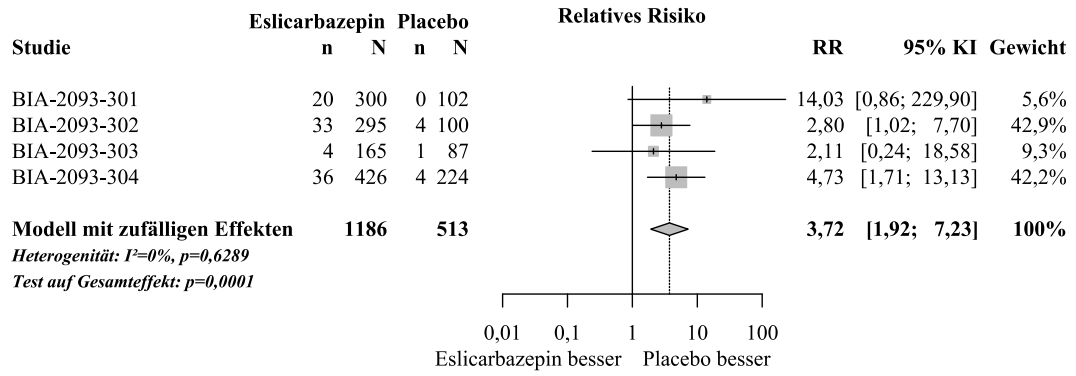


Abbildung 154: Forest-Plot für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Diplopie“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

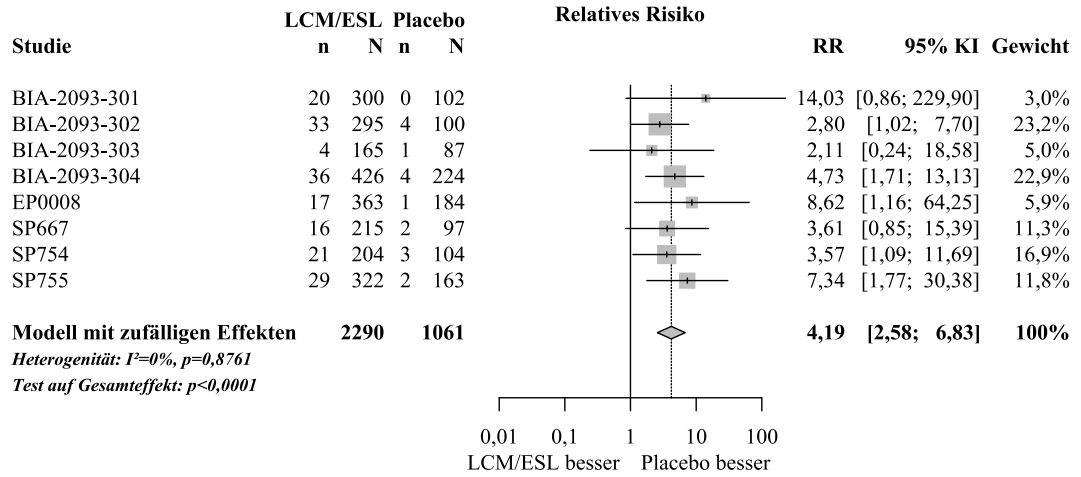


Abbildung 155: Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „Diplopie“ zeigte eine Meta-Analyse der Lacosamid (Gesamt)-Studien, sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien, dass Patienten der Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Erbrechen (Vomiting)

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	3/183 (1,6)	3/184 (1,6)	1,01 [0,21; 4,92]; 0,9946 1,01 [0,20; 5,05]; 0,9946 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9946
SP667	11/107 (10,3)	3/97 (3,1)	3,32 [0,96; 11,56]; 0,0590 3,59 [0,97; 13,28]; 0,0554 0,07 [0,00; 0,14]; 0,0357
SP755	5/163 (3,1)	3/163 (1,8)	1,67 [0,40; 6,86]; 0,4792 1,69 [0,40; 7,18]; 0,4787 0,01 [-0,02; 0,05]; 0,4737
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,95 [0,87; 4,37]; 0,1037	I^2=0%	p=0,4901

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

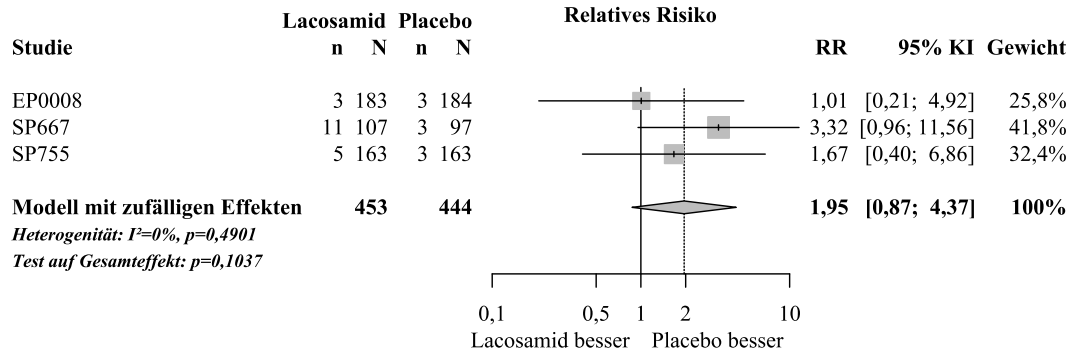


Abbildung 156: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Erbrechen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	14/180 (7,8)	3/184 (1,6)	4,77 [1,39; 16,32]; 0,0128 5,09 [1,44; 18,02]; 0,0117 0,06 [0,02; 0,10]; 0,0053
SP667	13/108 (12,0)	3/97 (3,1)	3,89 [1,14; 13,25]; 0,0297 4,29 [1,18; 15,54]; 0,0267 0,09 [0,02; 0,16]; 0,0127
SP754	18/204 (8,8)	3/104 (2,9)	3,06 [0,92; 10,15]; 0,0677 3,26 [0,94; 11,33]; 0,0632 0,06 [0,01; 0,11]; 0,0212
SP755	9/159 (5,7)	3/163 (1,8)	3,08 [0,85; 11,15]; 0,0874 3,20 [0,85; 12,04]; 0,0854 0,04 [0,00; 0,08]; 0,0707
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	3,64 [1,96; 6,75]; <0,0001	I²=0%	p=0,9516
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

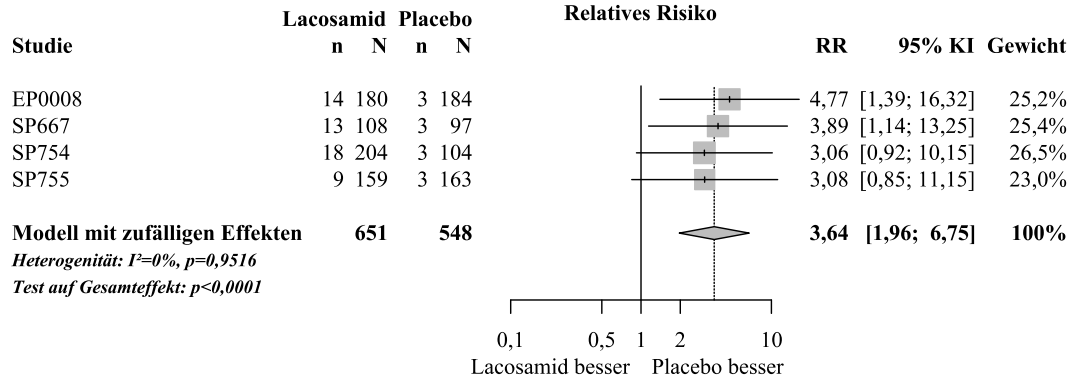


Abbildung 157: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Erbrechen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	17/363 (4,7)	3/184 (1,6)	2,87 [0,85; 9,68]; 0,0886 2,96 [0,86; 10,25]; 0,0860 0,03 [0,00; 0,06]; 0,0352
SP667	24/215 (11,2)	3/97 (3,1)	3,61 [1,11; 11,70]; 0,0324 3,94 [1,16; 13,41]; 0,0284 0,08 [0,03; 0,14]; 0,0036
SP754	18/204 (8,8)	3/104 (2,9)	3,06 [0,92; 10,15]; 0,0677 3,26 [0,94; 11,33]; 0,0632 0,06 [0,01; 0,11]; 0,0212
SP755	14/322 (4,3)	3/163 (1,8)	2,36 [0,69; 8,10]; 0,1717 2,42 [0,69; 8,56]; 0,1689 0,03 [-0,01; 0,06]; 0,1056
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	2,96 [1,62; 5,40]; 0,0004	I^2=0%	p=0,9702
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

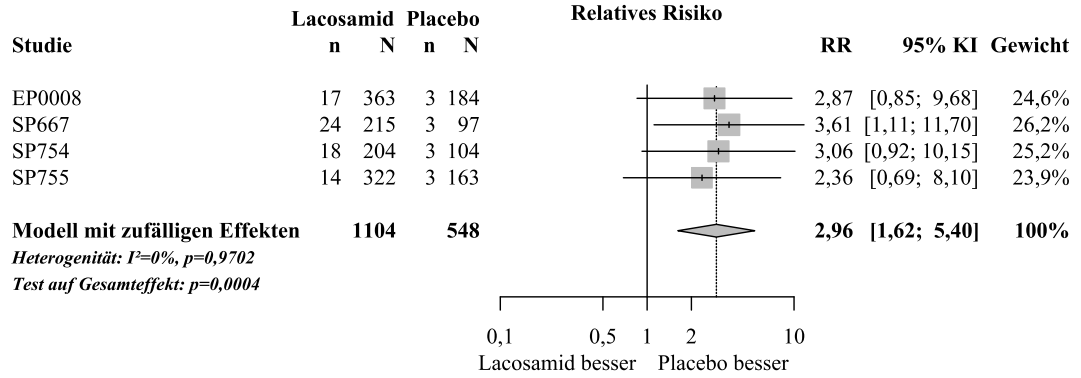


Abbildung 158: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Erbrechen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-302	4/96 (4,2)	3/100 (3,0)	1,39 [0,32; 6,04]; 0,6615 1,41 [0,31; 6,45]; 0,6613 0,01 [-0,04; 0,06]; 0,6608
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

Für den Endpunkt „Erbrechen“ zeigte eine Analyse der Studie BIA-2093-302, dass Patienten des 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten des Placebo-Armes. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-302	13/101 (12,9)	3/100 (3,0)	4,29 [1,26; 14,60]; 0,0198 4,78 [1,32; 17,32]; 0,0173 0,10 [0,03; 0,17]; 0,0084
BIA-2093-303	4/85 (4,7)	3/87 (3,4)	1,36 [0,31; 5,92]; 0,6778 1,38 [0,30; 6,37]; 0,6776 0,01 [-0,05; 0,07]; 0,6768
BIA-2093-304	6/216 (2,8)	3/224 (1,3)	2,07 [0,53; 8,19]; 0,2978 2,10 [0,52; 8,52]; 0,2970 0,01 [-0,01; 0,04]; 0,2890
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,47 [1,14; 5,36]; 0,0223	I^2=0%	p=0,4758
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

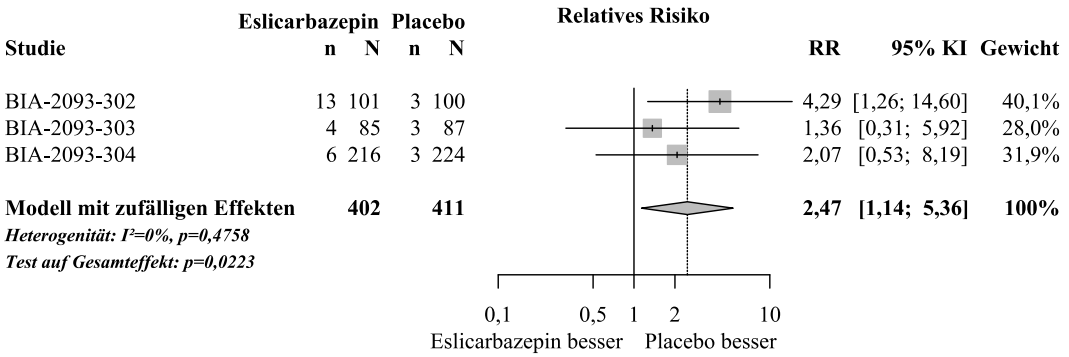


Abbildung 159: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Erbrechen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-302	10/98 (10,2)	3/100 (3,0)	3,40 [0,97; 11,99]; 0,0568 3,67 [0,98; 13,78]; 0,0537 0,07 [0,00; 0,14]; 0,0396
BIA-2093-303	6/80 (7,5)	3/87 (3,4)	2,17 [0,56; 8,41]; 0,2601 2,27 [0,55; 9,40]; 0,2580 0,04 [-0,03; 0,11]; 0,2518
BIA-2093-304	23/210 (11,0)	3/224 (1,3)	8,18 [2,49; 26,84]; 0,0005 9,06 [2,68; 30,65]; 0,0004 0,10 [0,05; 0,14]; <0,0001
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	4,12 [1,89; 9,00]; 0,0004	I^2=12,8%	p=0,3175
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

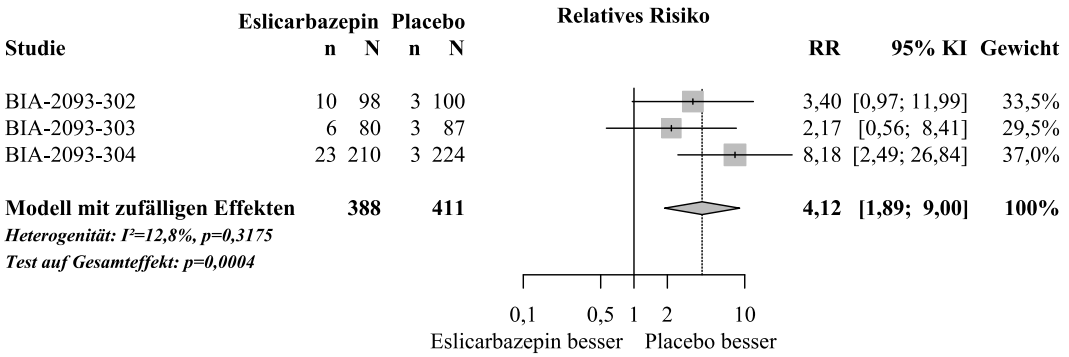


Abbildung 160: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Erbrechen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-302	27/295 (9,2)	3/100 (3,0)	3,05 [0,95; 9,84]; 0,0619 3,26 [0,97; 10,98]; 0,0568 0,06 [0,01; 0,11]; 0,0102
BIA-2093-303	10/165 (6,1)	3/87 (3,4)	1,76 [0,50; 6,22]; 0,3818 1,81 [0,48; 6,74]; 0,3789 0,03 [-0,03; 0,08]; 0,3329
BIA-2093-304	29/426 (6,8)	3/224 (1,3)	5,08 [1,57; 16,50]; 0,0068 5,38 [1,62; 17,87]; 0,0060 0,05 [0,03; 0,08]; 0,0001
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	3,08 [1,54; 6,17]; 0,0015	I^2=0%	p=0,4761
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

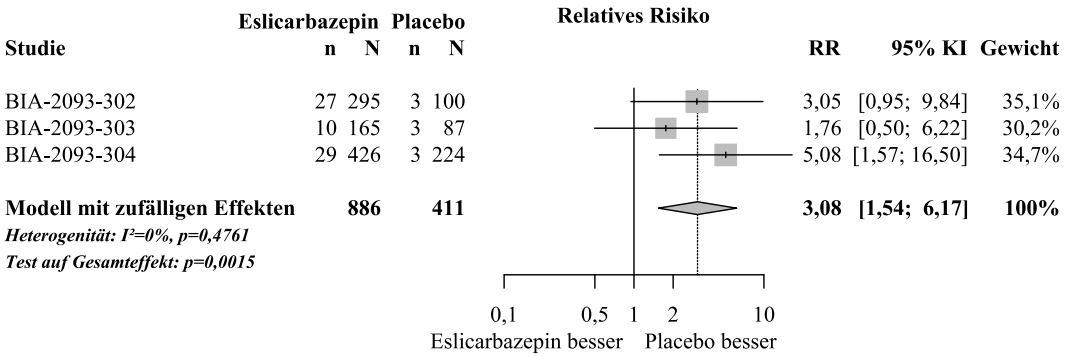


Abbildung 161: Forest-Plot für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Erbrechen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

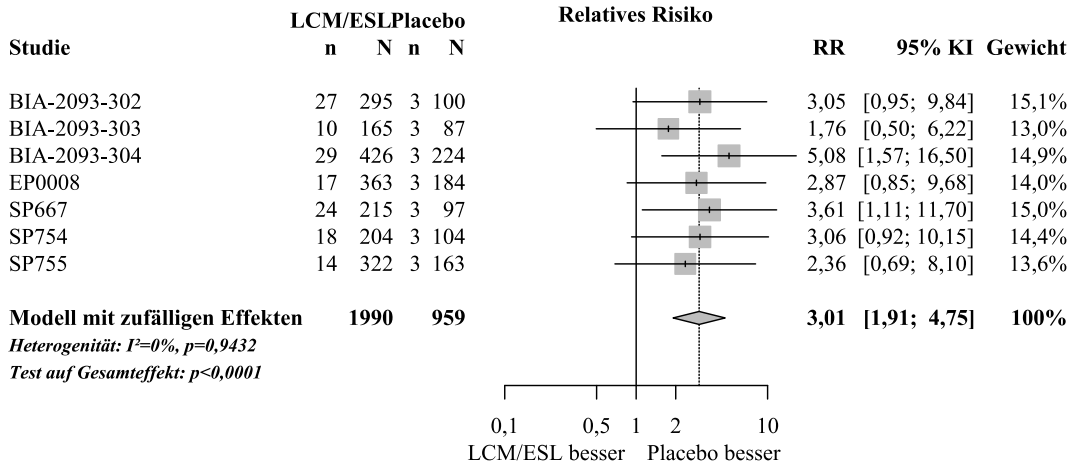


Abbildung 162: Ergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „Erbrechen“ zeigte eine Meta-Analyse der Lacosamid (Gesamt)-Studien, sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien, dass Patienten der Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Fatigue (Fatigue)

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	2/183 (1,1)	0/184 (0,0)	5,03 [0,24; 104,00]; 0,2961 5,08 [0,24; 106,60]; 0,2951 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,2424
SP667	11/107 (10,3)	5/97 (5,2)	1,99 [0,72; 5,54]; 0,1850 2,11 [0,71; 6,30]; 0,1819 0,05 [-0,02; 0,12]; 0,1655
SP755	8/163 (4,9)	6/163 (3,7)	1,33 [0,47; 3,76]; 0,5863 1,35 [0,46; 3,98]; 0,5860 0,01 [-0,03; 0,06]; 0,5846
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,74 [0,86; 3,53]; 0,1252	I^2=0%	p=0,6707

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

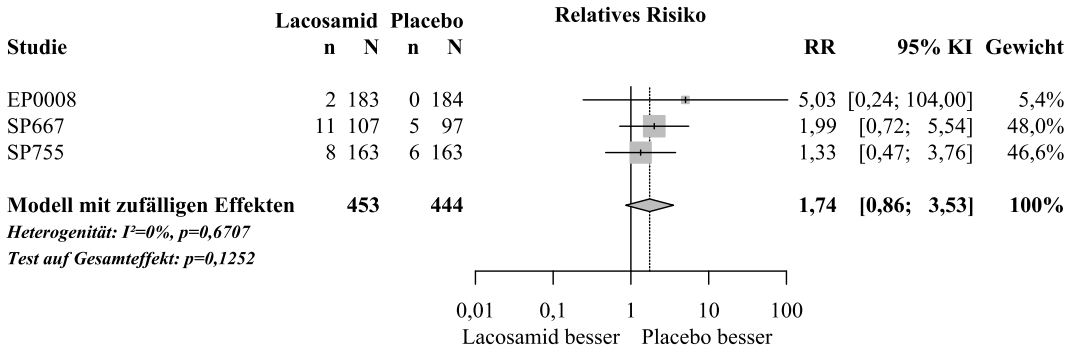


Abbildung 163: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Fatigue“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	0/180 (0,0)	0/184 (0,0)	nicht berechenbar nicht berechenbar 0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000
SP667	13/108 (12,0)	5/97 (5,2)	2,34 [0,86; 6,31]; 0,0946 2,52 [0,86; 7,34]; 0,0909 0,07 [-0,01; 0,14]; 0,0740
SP754	10/204 (4,9)	8/104 (7,7)	0,64 [0,26; 1,57]; 0,3260 0,62 [0,24; 1,62]; 0,3274 -0,03 [-0,09; 0,03]; 0,3553
SP755	10/159 (6,3)	6/163 (3,7)	1,71 [0,64; 4,59]; 0,2881 1,76 [0,62; 4,95]; 0,2870 0,03 [-0,02; 0,07]; 0,2822
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,33 [0,60; 2,93]; 0,4768	I²=50,7%	p=0,1317

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

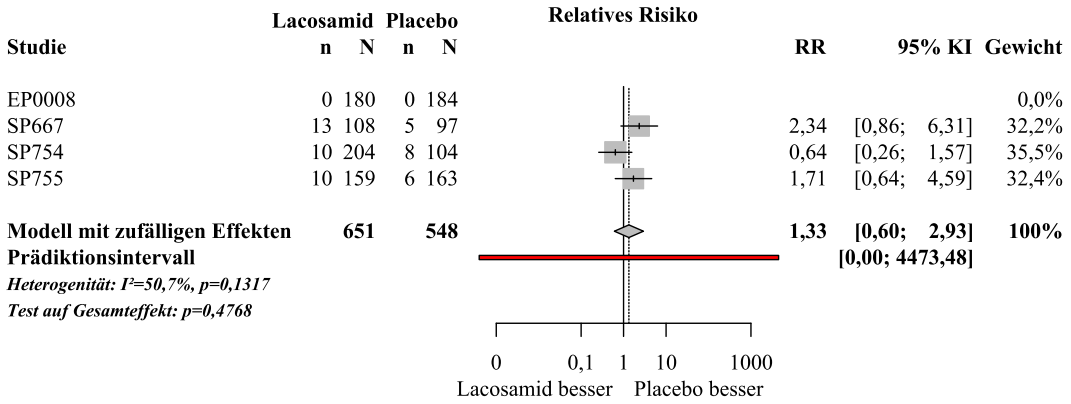


Abbildung 164: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Fatigue“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. Die Meta-Analyse ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Zur weiterführenden Untersuchung wurde das Prädiktionsintervall berechnet; es ergeben sich keine mäßig oder deutlich gleichgerichteten Effekte.

Als Ursache für den Hinweis auf eine heterogene Datenlage kann das geringere RR der Studie SP754 benannt werden, da es in der Gesamtschau aller verfügbaren Lacosamid-Daten unplausibel erscheint, dass 400 mg/Tag Lacosamid einen protektiven Effekt bezüglich des Endpunktes „Fatigue“ haben sollte (RR<1). Die dargestellte Analyse kann jedoch als konservativ angesehen werden, da der Einschluss eines unrealistisch kleinen Risikos das resultierende Risiko für 400mg/Tag Lacosamid unterschätzt. Somit ist auch der im Weiteren durchgeführte indirekte Vergleich mit Brivaracetam als konservativ anzusehen.

Tabelle 4-144: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse	Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung	Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%	≥2 Studien statistisch signifikant	≥50% des Gewichts statistisch signifikant	gleich-gerichtete Effekte
Fatigue	[0; 4473,48]	ja	nein	nein	nein	nein

Das Prädiktionsintervall beträgt [0; 4473,48]. Die enorme Breite des Intervalls liegt in der Tatsache begründet, dass nur k=3 Studien in die Analyse eingehen und das zur Berechnung benutzte 0,975-Quantil der t-Verteilung mit k-2 Freiheitsgraden den Wert 12,7 hat. Im

Vergleich dazu hat das 0,975-Quantil der Normalverteilung den Wert 1,96. Es liegen keine gleichgerichteten Effekte vor.

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	2/363 (0,6)	0/184 (0,0)	2,54 [0,12; 52,66]; 0,5465 2,55 [0,12; 53,43]; 0,5461 0,01 [-0,01; 0,02]; 0,3398
SP667	24/215 (11,2)	5/97 (5,2)	2,17 [0,85; 5,51]; 0,1046 2,31 [0,85; 6,25]; 0,0988 0,06 [0,00; 0,12]; 0,0531
SP754	10/204 (4,9)	8/104 (7,7)	0,64 [0,26; 1,57]; 0,3260 0,62 [0,24; 1,62]; 0,3274 -0,03 [-0,09; 0,03]; 0,3553
SP755	18/322 (5,6)	6/163 (3,7)	1,52 [0,61; 3,75]; 0,3653 1,55 [0,60; 3,98]; 0,3632 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,3283
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,30 [0,70; 2,41]; 0,3998	I^2=23,1%	p=0,2722
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

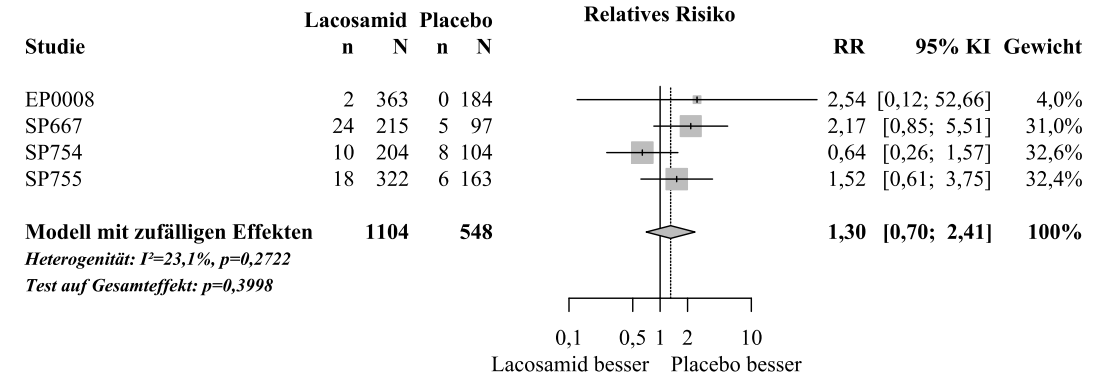


Abbildung 165: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Fatigue“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. In der Studie SP754 wurde ein numerisch geringeres RR für das Auftreten von Fatigue im Lacosamid (Gesamt)-Arm beobachtet,

wohingegen in den Studien EP0008, SP667 und SP755 ein numerisch höheres Risiko für Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme gefunden wurde.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-302	4/96 (4,2)	5/100 (5,0)	0,83 [0,23; 3,01]; 0,7809 0,83 [0,22; 3,17]; 0,7808 -0,01 [-0,07; 0,05]; 0,7801
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

Für den Endpunkt „Fatigue“ zeigte eine Analyse der Studie BIA-2093-302, dass Patienten des 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes ein niedrigeres Risiko aufwiesen als Patienten des Placebo-Armes. Der numerische Unterschied zugunsten von Eslicarbazepin erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-302	5/101 (5,0)	5/100 (5,0)	0,99 [0,30; 3,31]; 0,9871 0,99 [0,28; 3,53]; 0,9871 0,00 [-0,06; 0,06]; 0,9871
BIA-2093-304	8/216 (3,7)	6/224 (2,7)	1,38 [0,49; 3,92]; 0,5421 1,40 [0,48; 4,10]; 0,5419 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,5412
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,20 [0,54; 2,64]; 0,6519	I^2=0%	p=0,6816
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

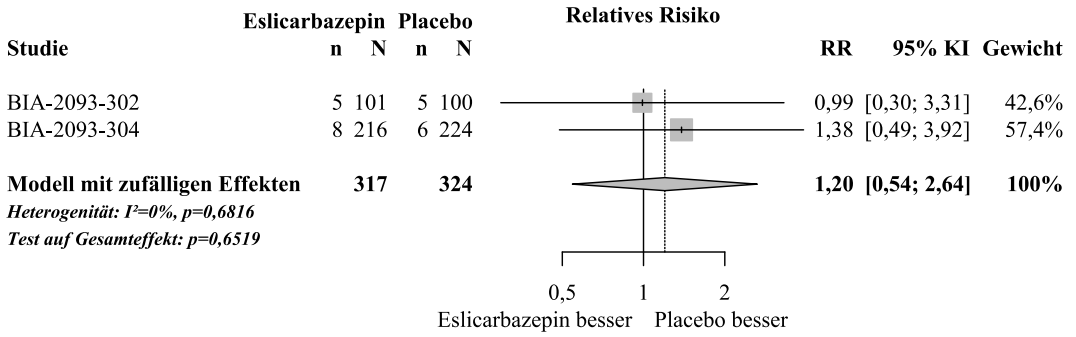


Abbildung 166: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Fatigue“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. In der Studie BIA-2093-302 wurde ein geringeres RR für Patienten im 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arm gefunden, wohingegen in der Studie BIA-2093-304 ein höheres Risiko für den 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arm beobachtet wurde.

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert** **OR [95% KI]; p-Wert** **RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-302	7/98 (7,1)	5/100 (5,0)	1,43 [0,47; 4,35]; 0,5301 1,46 [0,45; 4,77]; 0,5296 0,02 [-0,05; 0,09]; 0,5278
BIA-2093-304	11/210 (5,2)	6/224 (2,7)	1,96 [0,74; 5,19]; 0,1784 2,01 [0,73; 5,53]; 0,1773 0,03 [-0,01; 0,06]; 0,1729
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,71 [0,82; 3,55]; 0,1539	I^2=0%	p=0,6776
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

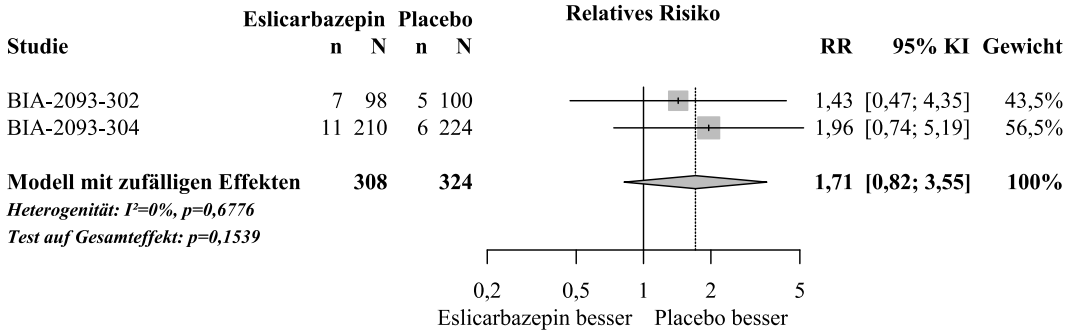


Abbildung 167: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Fatigue“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert** **OR [95% KI]; p-Wert** **RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-302	16/295 (5,4)	5/100 (5,0)	1,08 [0,41; 2,89]; 0,8705 1,09 [0,39; 3,05]; 0,8704 0,00 [-0,05; 0,05]; 0,8679
BIA-2093-304	19/426 (4,5)	6/224 (2,7)	1,67 [0,67; 4,11]; 0,2687 1,70 [0,67; 4,31]; 0,2668 0,02 [-0,01; 0,05]; 0,2259
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,37 [0,70; 2,65]; 0,3559	I^2=0%	p=0,5276

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

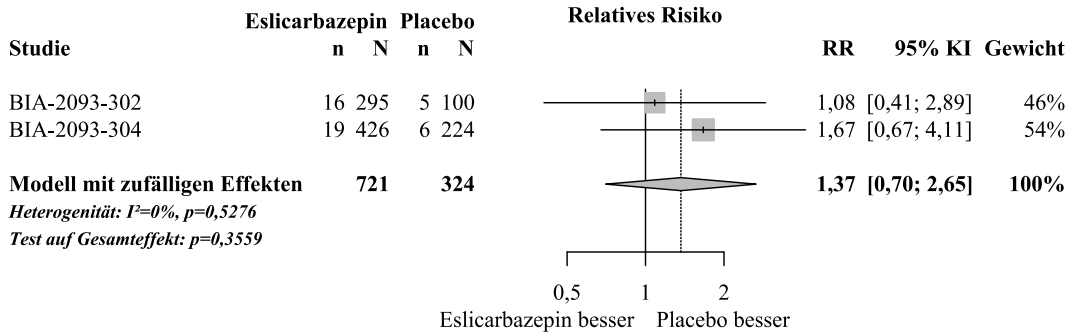


Abbildung 168: Forest-Plot für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Fatigue“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

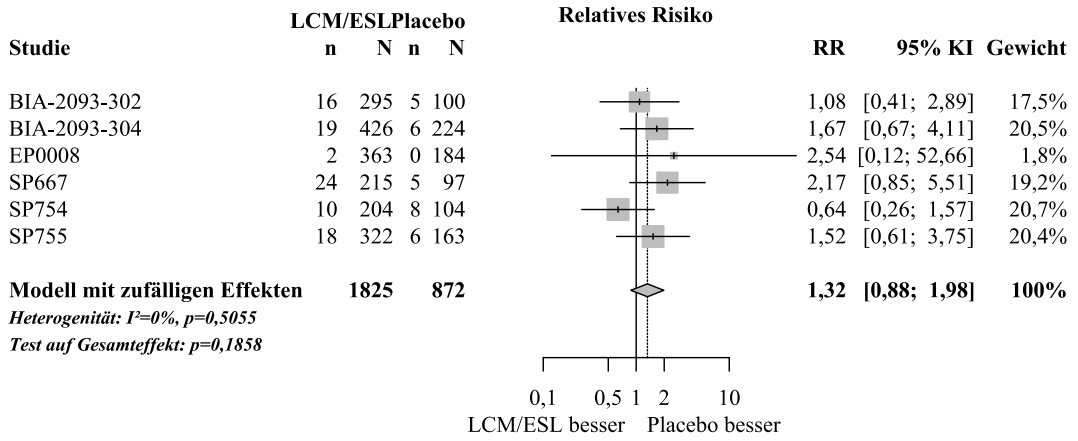


Abbildung 169: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „Fatigue“ zeigte eine Meta-Analyse der Lacosamid (Gesamt)-Studien, sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien, dass Patienten der Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Kopfschmerzen (Headache)

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	15/183 (8,2)	11/184 (6,0)	1,37 [0,65; 2,90]; 0,4099 1,40 [0,63; 3,15]; 0,4093 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,4073
SP667	12/107 (11,2)	9/97 (9,3)	1,21 [0,53; 2,74]; 0,6502 1,24 [0,50; 3,07]; 0,6499 0,02 [-0,06; 0,10]; 0,6479
SP755	18/163 (11,0)	12/163 (7,4)	1,50 [0,75; 3,01]; 0,2545 1,56 [0,73; 3,36]; 0,2533 0,04 [-0,03; 0,10]; 0,2493
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,37 [0,89; 2,11]; 0,1544	I^2=0%	p=0,9256
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

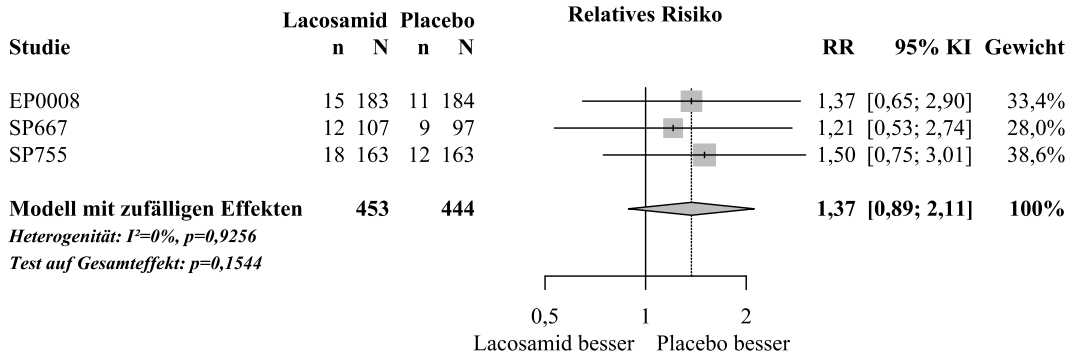


Abbildung 170: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	19/180 (10,6)	11/184 (6,0)	1,77 [0,86; 3,60]; 0,1184 1,86 [0,86; 4,02]; 0,1169 0,05 [-0,01; 0,10]; 0,1121
SP667	26/108 (24,1)	9/97 (9,3)	2,59 [1,28; 5,26]; 0,0082 3,10 [1,37; 7,01]; 0,0065 0,15 [0,05; 0,25]; 0,0035
SP754	26/204 (12,7)	12/104 (11,5)	1,10 [0,58; 2,10]; 0,7614 1,12 [0,54; 2,32]; 0,7608 0,01 [-0,06; 0,09]; 0,7575
SP755	13/159 (8,2)	12/163 (7,4)	1,11 [0,52; 2,36]; 0,7850 1,12 [0,49; 2,54]; 0,7850 0,01 [-0,05; 0,07]; 0,7850
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,53 [1,02; 2,30]; 0,0390	I^2=24,8%	p=0,2624

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

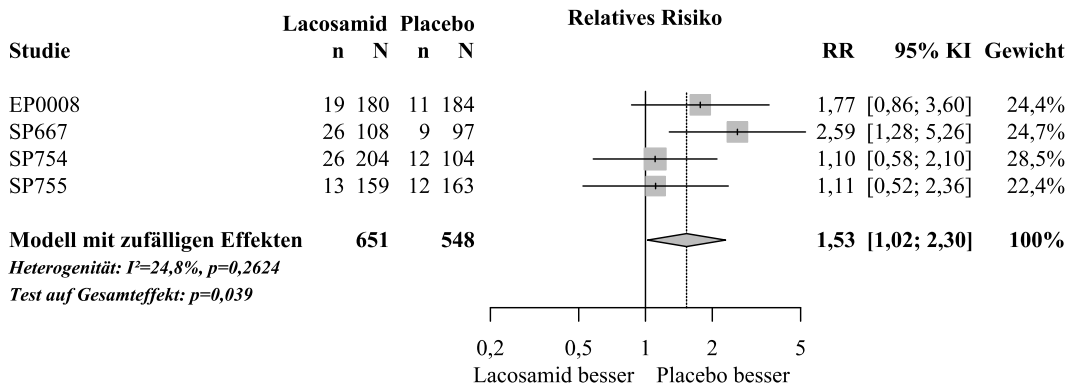


Abbildung 171: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	34/363 (9,4)	11/184 (6,0)	1,57 [0,81; 3,02]; 0,1800 1,63 [0,80; 3,29]; 0,1765 0,03 [-0,01; 0,08]; 0,1446
SP667	38/215 (17,7)	9/97 (9,3)	1,90 [0,96; 3,78]; 0,0655 2,10 [0,97; 4,53]; 0,0592 0,08 [0,01; 0,16]; 0,0326
SP754	26/204 (12,7)	12/104 (11,5)	1,10 [0,58; 2,10]; 0,7614 1,12 [0,54; 2,32]; 0,7608 0,01 [-0,06; 0,09]; 0,7575
SP755	31/322 (9,6)	12/163 (7,4)	1,31 [0,69; 2,48]; 0,4107 1,34 [0,67; 2,69]; 0,4084 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,3880
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,43 [1,03; 1,98]; 0,0336	I^2=0%	p=0,6945

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

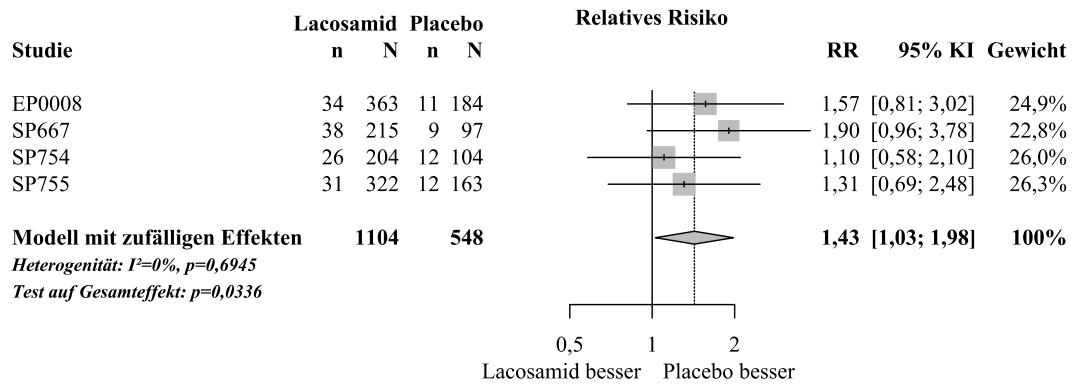


Abbildung 172: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	5/100 (5,0)	6/102 (5,9)	0,85 [0,27; 2,70]; 0,7826 0,84 [0,25; 2,85]; 0,7825 -0,01 [-0,07; 0,05]; 0,7821
BIA-2093-302	12/96 (12,5)	9/100 (9,0)	1,39 [0,61; 3,15]; 0,4310 1,44 [0,58; 3,60]; 0,4302 0,04 [-0,05; 0,12]; 0,4290
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,18 [0,60; 2,30]; 0,6290	I^2=0%	p=0,4962
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

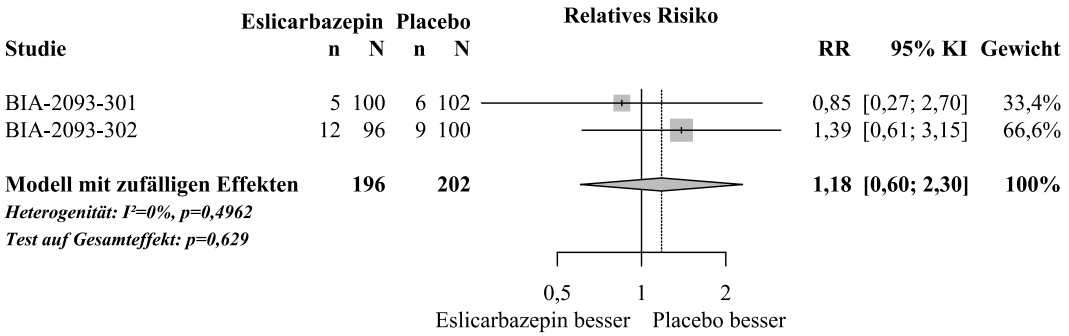


Abbildung 173: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. In der Studie BIA-2093-301 wurde ein geringeres RR für Patienten des 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes gefunden, wohingegen in der Studie BIA-2093-302 ein höheres Risiko beobachtet wurde.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	9/98 (9,2)	6/102 (5,9)	1,56 [0,58; 4,22]; 0,3803 1,62 [0,55; 4,73]; 0,3792 0,03 [-0,04; 0,11]; 0,3766
BIA-2093-302	15/101 (14,9)	9/100 (9,0)	1,65 [0,76; 3,60]; 0,2075 1,76 [0,73; 4,24]; 0,2050 0,06 [-0,03; 0,15]; 0,1985
BIA-2093-303	5/85 (5,9)	10/87 (11,5)	0,51 [0,18; 1,44]; 0,2029 0,48 [0,16; 1,47]; 0,1999 -0,06 [-0,14; 0,03]; 0,1884
BIA-2093-304	20/216 (9,3)	17/224 (7,6)	1,22 [0,66; 2,27]; 0,5288 1,24 [0,63; 2,44]; 0,5287 0,02 [-0,04; 0,07]; 0,5285
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,20 [0,77; 1,87]; 0,4270	I^2=15,3%	p=0,3155
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

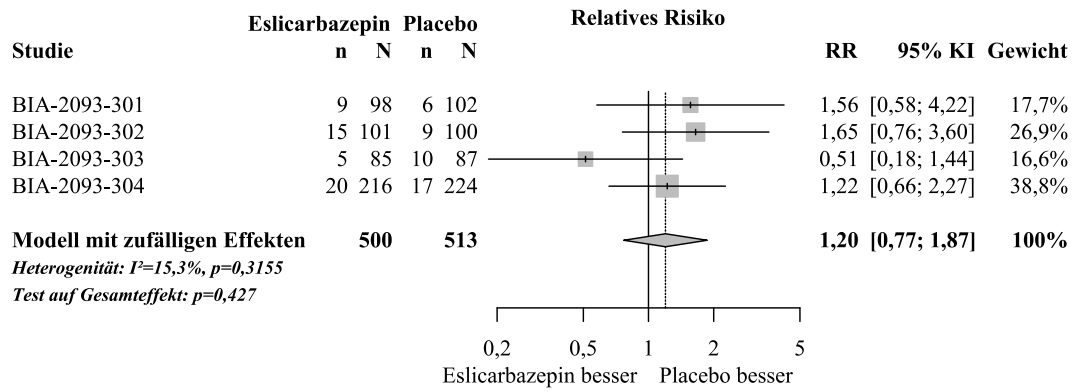


Abbildung 174: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. In der Studie BIA-2093-303 wurde ein geringes RR bei Patienten des 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes beobachtet, wohingegen in den Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302 und BIA-2093-304 ein höheres Risiko gefunden wurde.

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	11/102 (10,8)	6/102 (5,9)	1,83 [0,70; 4,77]; 0,2140 1,93 [0,69; 5,45]; 0,2117 0,05 [-0,03; 0,12]; 0,2035
BIA-2093-302	19/98 (19,4)	9/100 (9,0)	2,15 [1,03; 4,53]; 0,0428 2,43 [1,04; 5,68]; 0,0401 0,10 [0,01; 0,20]; 0,0345
BIA-2093-303	8/80 (10,0)	10/87 (11,5)	0,87 [0,36; 2,09]; 0,7561 0,86 [0,32; 2,29]; 0,7559 -0,01 [-0,11; 0,08]; 0,7551
BIA-2093-304	24/216 (11,1)	17/224 (7,6)	1,46 [0,81; 2,65]; 0,2073 1,52 [0,79; 2,92]; 0,2064 0,04 [-0,02; 0,09]; 0,2045
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,52 [1,04; 2,22]; 0,0289	I^2=0%	p=0,4646
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

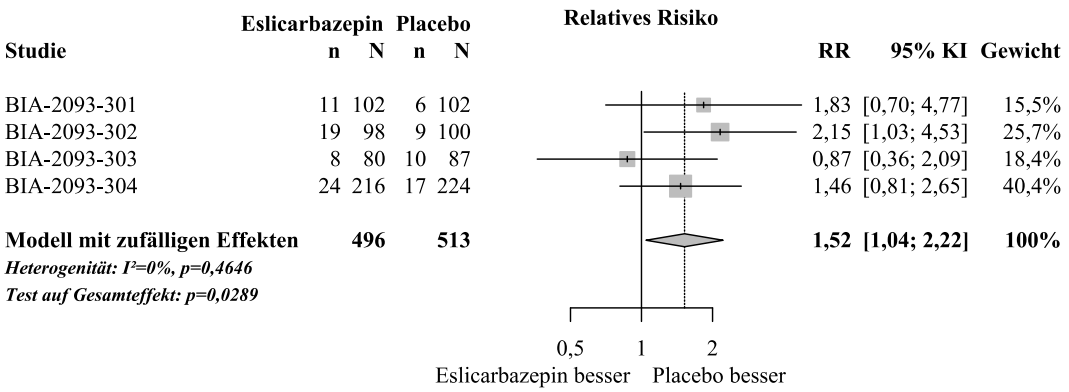


Abbildung 175: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant. In der Studie BIA-2093-303 wurde ein geringes RR für bei Patienten des 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes berichtet, wohingegen in den Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302 und BIA-2093-304 ein höheres Risiko gefunden wurde.

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	25/300 (8,3)	6/102 (5,9)	1,42 [0,60; 3,36]; 0,4285 1,45 [0,58; 3,65]; 0,4251 0,02 [-0,03; 0,08]; 0,3854
BIA-2093-302	46/295 (15,6)	9/100 (9,0)	1,73 [0,88; 3,41]; 0,1118 1,87 [0,88; 3,97]; 0,1042 0,07 [0,00; 0,14]; 0,0638
BIA-2093-303	13/165 (7,9)	10/87 (11,5)	0,69 [0,31; 1,50]; 0,3441 0,66 [0,28; 1,57]; 0,3460 -0,04 [-0,11; 0,04]; 0,3674
BIA-2093-304	44/432 (10,2)	17/224 (7,6)	1,34 [0,79; 2,29]; 0,2820 1,38 [0,77; 2,48]; 0,2793 0,03 [-0,02; 0,07]; 0,2572
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,27 [0,88; 1,82]; 0,1984	I^2=9,3%	p=0,3465

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

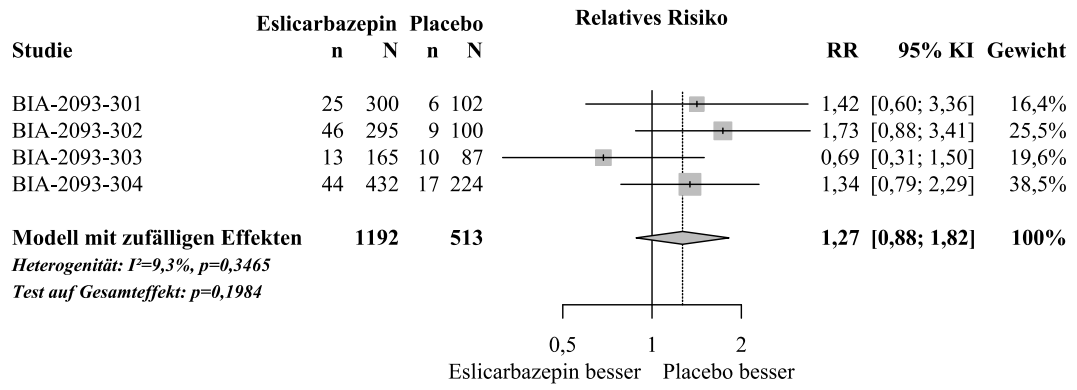


Abbildung 176: Forest-Plot für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. In der Studie BIA-2093-303 wurde ein geringes RR bei Patienten der Eslicarbazepin (Gesamt)-Gruppe beobachtet, wohingegen in den Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302 und BIA-2093-304 ein numerisch höheres Risiko gefunden wurde.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

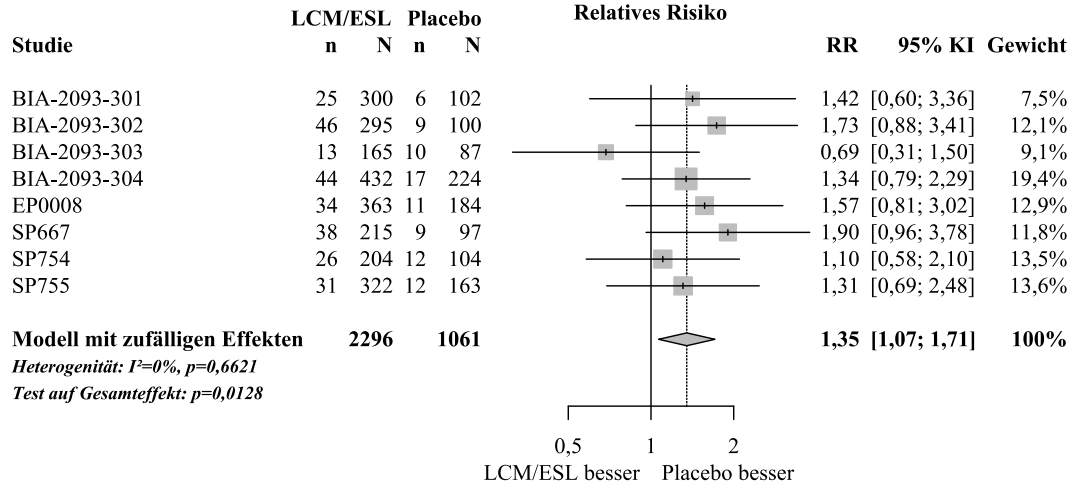


Abbildung 177: Ergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ zeigte eine Meta-Analyse der Lacosamid (Gesamt)-Studien, sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien, dass Patienten der Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Schwindel (Dizziness)

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	30/183 (16,4)	17/184 (9,2)	1,77 [1,01; 3,10]; 0,0443 1,93 [1,02; 3,63]; 0,0428 0,07 [0,00; 0,14]; 0,0393
SP667	26/107 (24,3)	10/97 (10,3)	2,36 [1,20; 4,63]; 0,0129 2,79 [1,27; 6,15]; 0,0108 0,14 [0,04; 0,24]; 0,0068
SP755	17/163 (10,4)	8/163 (4,9)	2,12 [0,94; 4,79]; 0,0688 2,26 [0,94; 5,39]; 0,0669 0,06 [0,00; 0,11]; 0,0596
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	2,02 [1,38; 2,95]; 0,0003	I²=0%	p=0,8096

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

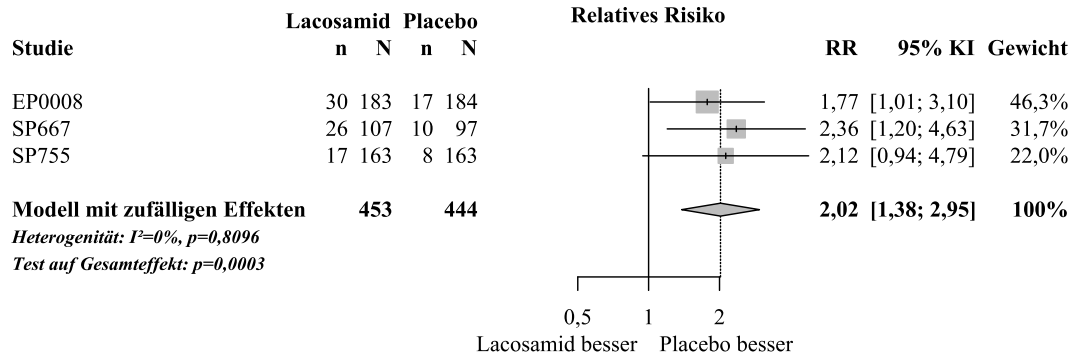


Abbildung 178: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwindel“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
EP0008	64/180 (35,6)	17/184 (9,2)	3,85 [2,35; 6,31]; <0,0001 5,42 [3,02; 9,73]; <0,0001 0,26 [0,18; 0,34]; <0,0001
SP667	28/108 (25,9)	10/97 (10,3)	2,51 [1,29; 4,90]; 0,0068 3,05 [1,39; 6,66]; 0,0053 0,16 [0,05; 0,26]; 0,0028
SP754	86/204 (42,2)	11/104 (10,6)	3,99 [2,23; 7,13]; <0,0001 6,16 [3,11; 12,21]; <0,0001 0,32 [0,23; 0,41]; <0,0001
SP755	25/159 (15,7)	8/163 (4,9)	3,20 [1,49; 6,89]; 0,0029 3,61 [1,58; 8,28]; 0,0024 0,11 [0,04; 0,17]; 0,0012
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
Lacosamid	3,46 [2,56; 4,68]; <0,0001	I^2=0%	p=0,7227
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

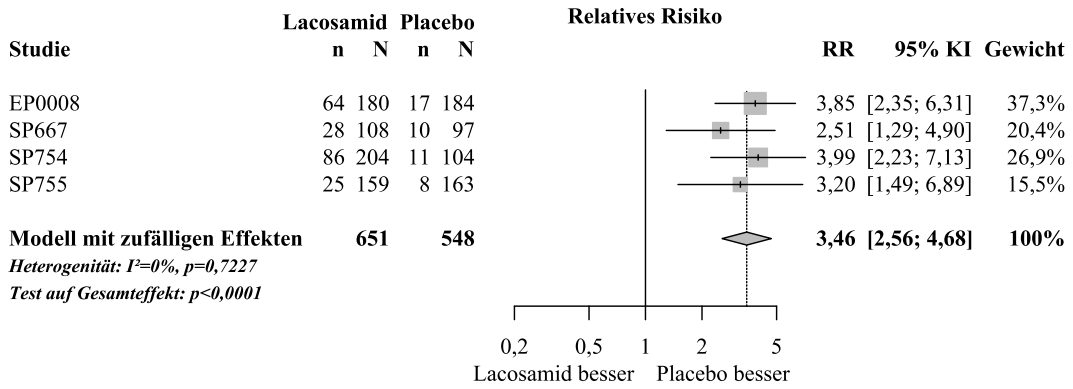


Abbildung 179: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwindel“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
EP0008	94/363 (25,9)	17/184 (9,2)	2,80 [1,73; 4,55]; <0,0001 3,43 [1,98; 5,96]; <0,0001 0,17 [0,11; 0,23]; <0,0001
SP667	54/215 (25,1)	10/97 (10,3)	2,44 [1,30; 4,58]; 0,0057 2,92 [1,42; 6,02]; 0,0037 0,15 [0,06; 0,23]; 0,0005
SP754	86/204 (42,2)	11/104 (10,6)	3,99 [2,23; 7,13]; <0,0001 6,16 [3,11; 12,21]; <0,0001 0,32 [0,23; 0,41]; <0,0001
SP755	42/322 (13,0)	8/163 (4,9)	2,66 [1,28; 5,53]; 0,0089 2,91 [1,33; 6,35]; 0,0074 0,08 [0,03; 0,13]; 0,0013

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	2,95 [2,20; 3,96]; <0,0001	I^2=0%	p=0,6807
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

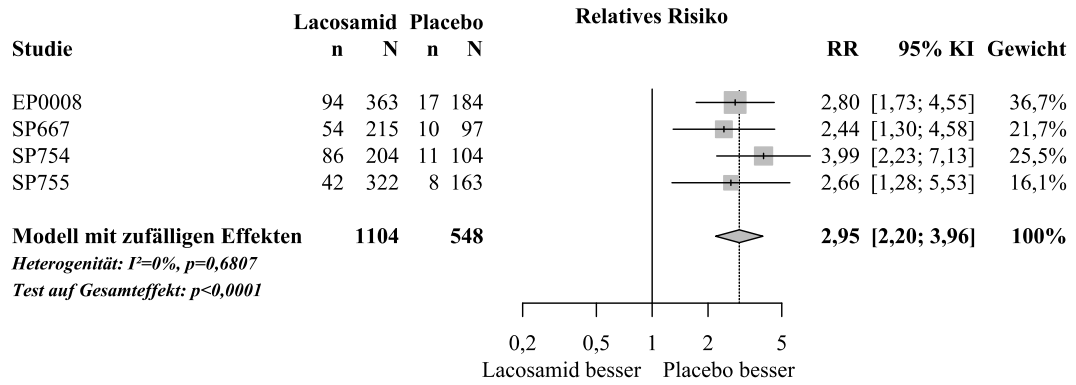


Abbildung 180: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwindel“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-301	4/100 (4,0)	2/102 (2,0)	2,04 [0,38; 10,89]; 0,4041 2,08 [0,37; 11,64]; 0,4030 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,3941
BIA-2093-302	22/96 (22,9)	10/100 (10,0)	2,29 [1,15; 4,58]; 0,0190 2,68 [1,19; 6,00]; 0,0170 0,13 [0,03; 0,23]; 0,0136
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,25 [1,19; 4,27]; 0,0129	I^2=0%	p=0,8998

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

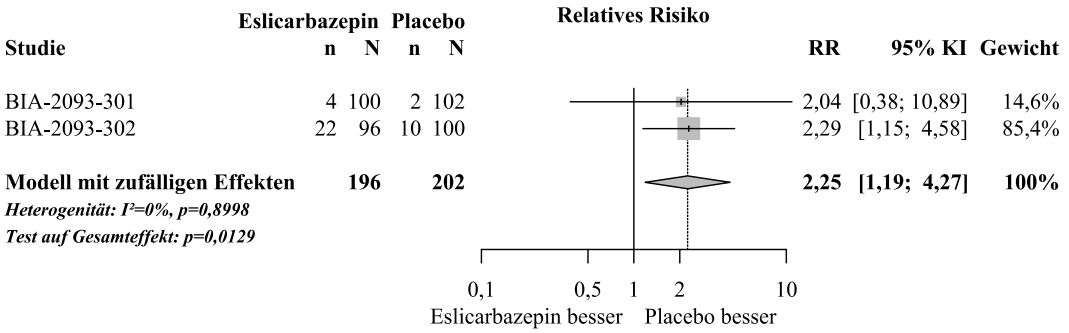


Abbildung 181: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwindel“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-301	14/98 (14,3)	2/102 (2,0)	7,29 [1,70; 31,23]; 0,0075 8,33 [1,84; 37,71]; 0,0059 0,12 [0,05; 0,20]; 0,0012
BIA-2093-302	30/101 (29,7)	10/100 (10,0)	2,97 [1,54; 5,75]; 0,0012 3,80 [1,74; 8,30]; 0,0008 0,20 [0,09; 0,30]; 0,0003
BIA-2093-303	16/85 (18,8)	9/87 (10,3)	1,82 [0,85; 3,89]; 0,1226 2,01 [0,83; 4,84]; 0,1194 0,08 [-0,02; 0,19]; 0,1131
BIA-2093-304	34/216 (15,7)	19/224 (8,5)	1,86 [1,09; 3,15]; 0,0221 2,02 [1,11; 3,66]; 0,0211 0,07 [0,01; 0,13]; 0,0192
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,36 [1,54; 3,63]; <0,0001	I^2=26%	p=0,2558

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

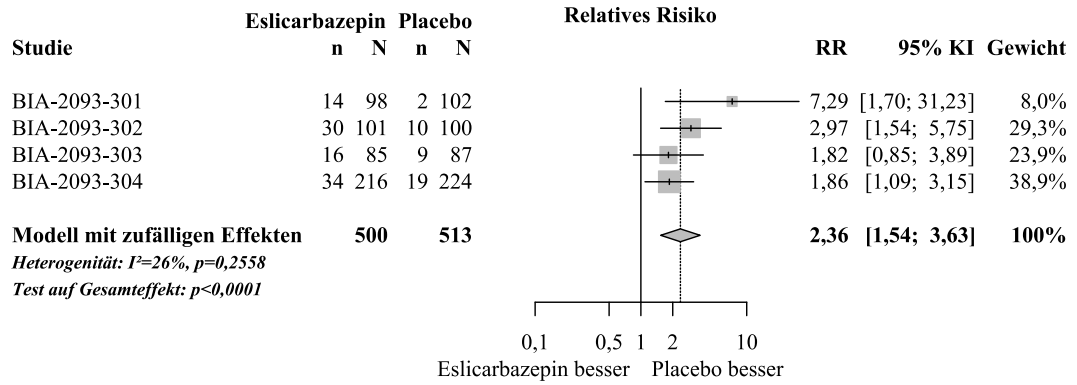


Abbildung 182: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwindel“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-301	14/102 (13,7)	2/102 (2,0)	7,00 [1,63; 30,02]; 0,0088 7,95 [1,76; 35,97]; 0,0071 0,12 [0,05; 0,19]; 0,0014
BIA-2093-302	43/98 (43,9)	10/100 (10,0)	4,39 [2,34; 8,23]; <0,0001 7,04 [3,27; 15,13]; <0,0001 0,34 [0,22; 0,45]; <0,0001
BIA-2093-303	24/80 (30,0)	9/87 (10,3)	2,90 [1,44; 5,86]; 0,0030 3,71 [1,60; 8,60]; 0,0022 0,20 [0,08; 0,32]; 0,0012
BIA-2093-304	55/210 (26,2)	19/224 (8,5)	3,09 [1,90; 5,02]; <0,0001 3,83 [2,18; 6,71]; <0,0001 0,18 [0,11; 0,25]; <0,0001

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	3,50 [2,52; 4,86]; <0,0001	I^2=0%	p=0,5901
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

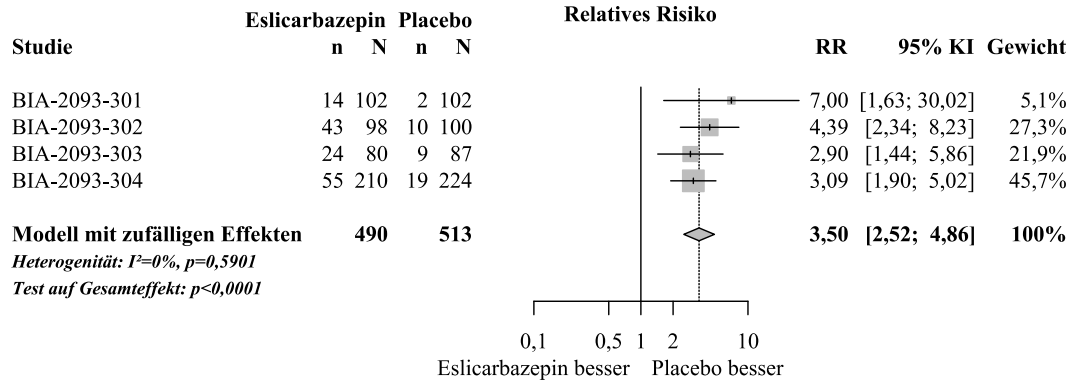


Abbildung 183: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwindel“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-301	32/300 (10,7)	2/102 (2,0)	5,44 [1,33; 22,30]; 0,0186 5,97 [1,40; 25,37]; 0,0155 0,09 [0,04; 0,13]; 0,0001
BIA-2093-302	95/295 (32,2)	10/100 (10,0)	3,22 [1,75; 5,93]; 0,0002 4,28 [2,13; 8,59]; <0,0001 0,22 [0,14; 0,30]; <0,0001
BIA-2093-303	40/165 (24,2)	9/87 (10,3)	2,34 [1,19; 4,60]; 0,0134 2,77 [1,28; 6,03]; 0,0100 0,14 [0,05; 0,23]; 0,0029

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-304	89/426 (20,9)	19/224 (8,5)	2,46 [1,54; 3,93]; 0,0002 2,85 [1,69; 4,82]; <0,0001 0,12 [0,07; 0,18]; <0,0001
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,73 [1,98; 3,74]; <0,0001	I^2=0%	p=0,6563

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

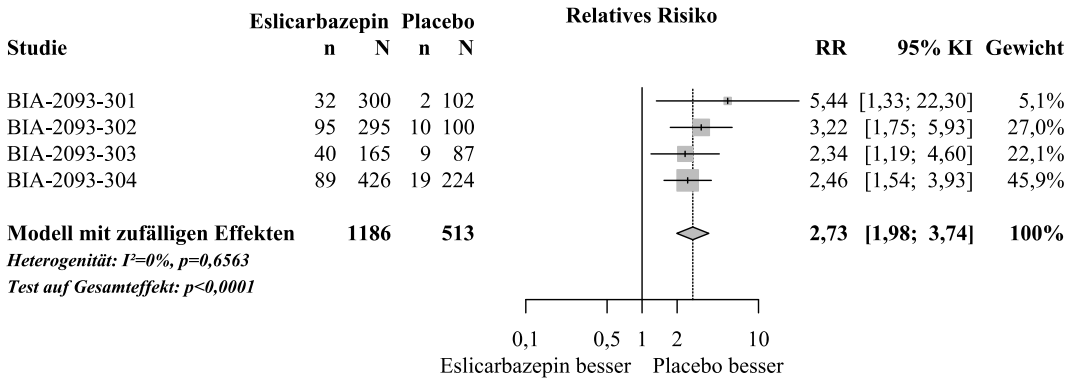


Abbildung 184: Forest-Plot für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwindel“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

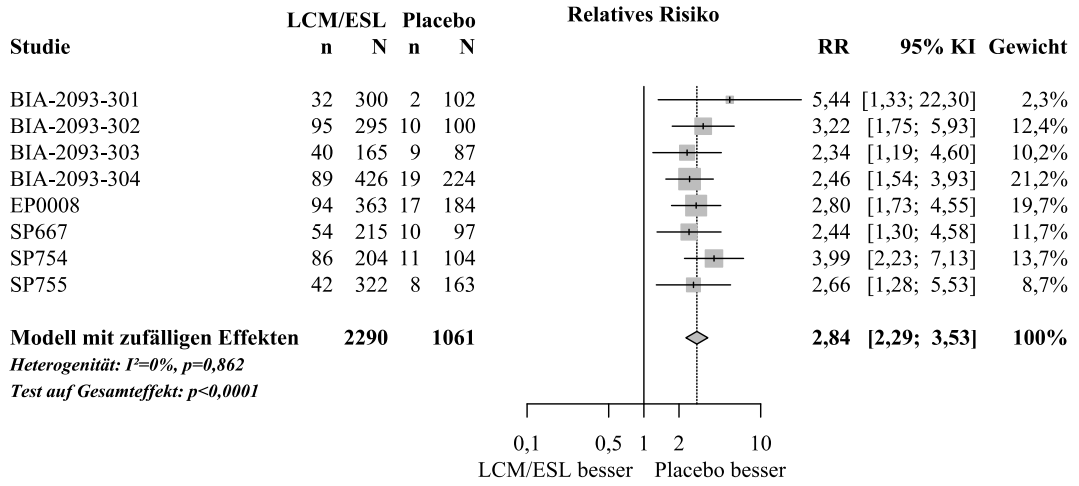


Abbildung 185: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindel“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „Schwindel“ zeigte eine Meta-Analyse der Lacosamid (Gesamt)-Studien, sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien, dass Patienten der Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Somnolenz (Somnolence)

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	18/183 (9,8)	7/184 (3,8)	2,59 [1,11; 6,04]; 0,0283 2,76 [1,12; 6,77]; 0,0269 0,06 [0,01; 0,11]; 0,0210
SP667	8/107 (7,5)	6/97 (6,2)	1,21 [0,43; 3,36]; 0,7163 1,23 [0,41; 3,67]; 0,7161 0,01 [-0,06; 0,08]; 0,7144
SP755	7/163 (4,3)	6/163 (3,7)	1,17 [0,40; 3,40]; 0,7774 1,17 [0,39; 3,57]; 0,7773 0,01 [-0,04; 0,05]; 0,7771
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,66 [0,95; 2,90]; 0,0741	I^2=0%	p=0,3985

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

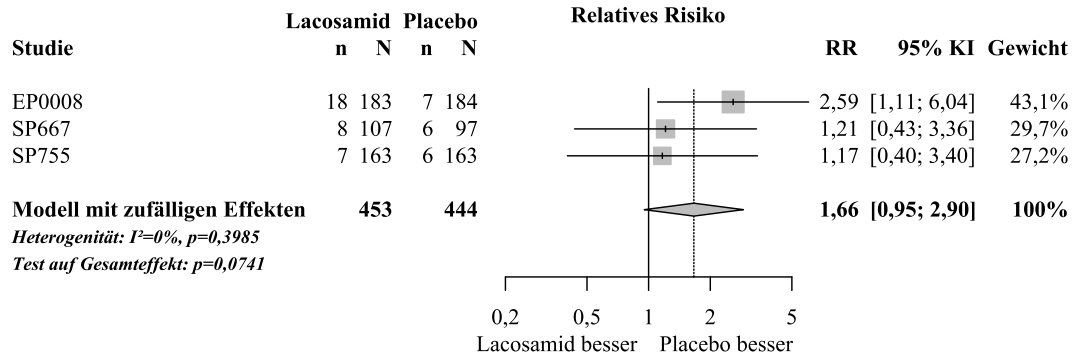


Abbildung 186: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Somnolenz“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
EP0008	19/180 (10,6)	7/184 (3,8)	2,77 [1,20; 6,44]; 0,0175 2,98 [1,22; 7,28]; 0,0164 0,07 [0,01; 0,12]; 0,0121
SP667	13/108 (12,0)	6/97 (6,2)	1,95 [0,77; 4,92]; 0,1595 2,08 [0,76; 5,69]; 0,1562 0,06 [-0,02; 0,14]; 0,1408
SP754	21/204 (10,3)	7/104 (6,7)	1,53 [0,67; 3,48]; 0,3111 1,59 [0,65; 3,87]; 0,3071 0,04 [-0,03; 0,10]; 0,2729
SP755	6/159 (3,8)	6/163 (3,7)	1,03 [0,34; 3,11]; 0,9650 1,03 [0,32; 3,25]; 0,9650 0,00 [-0,04; 0,04]; 0,9650

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,80 [1,14; 2,83]; 0,0110	I^2=0%	p=0,5354
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

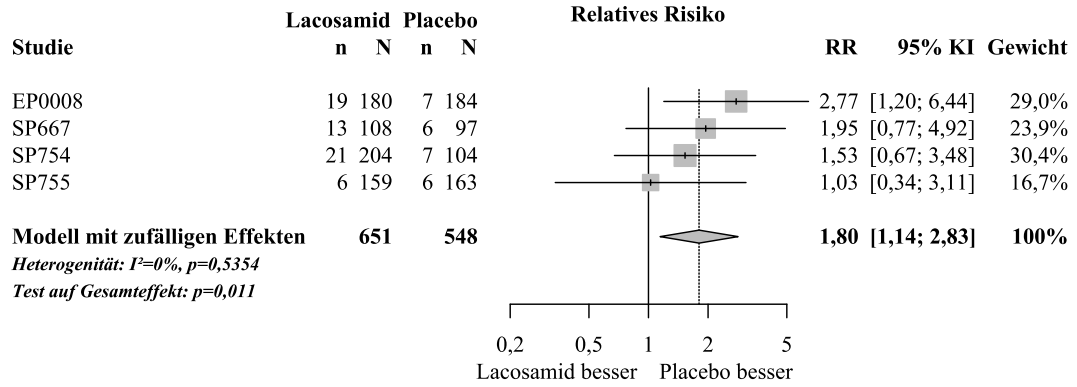


Abbildung 187: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Somnolenz“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
EP0008	37/363 (10,2)	7/184 (3,8)	2,68 [1,22; 5,89]; 0,0142 2,87 [1,25; 6,57]; 0,0126 0,06 [0,02; 0,11]; 0,0026
SP667	21/215 (9,8)	6/97 (6,2)	1,58 [0,66; 3,79]; 0,3062 1,64 [0,64; 4,21]; 0,3017 0,04 [-0,03; 0,10]; 0,2593
SP754	21/204 (10,3)	7/104 (6,7)	1,53 [0,67; 3,48]; 0,3111 1,59 [0,65; 3,87]; 0,3071 0,04 [-0,03; 0,10]; 0,2729

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
SP755	13/322 (4,0)	6/163 (3,7)	1,10 [0,42; 2,83]; 0,8486 1,10 [0,41; 2,95]; 0,8485 0,00 [-0,03; 0,04]; 0,8463
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,70 [1,11; 2,60]; 0,0149	I^2=0%	p=0,5302
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

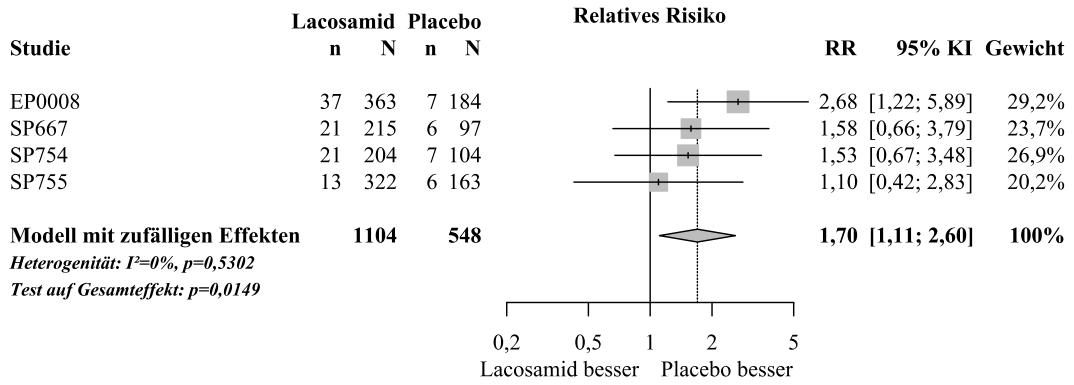


Abbildung 188: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Somnolenz“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-301	6/100 (6,0)	2/102 (2,0)	3,06 [0,63; 14,80]; 0,1644 3,19 [0,63; 16,21]; 0,1616 0,04 [-0,01; 0,09]; 0,1409
BIA-2093-302	15/96 (15,6)	17/100 (17,0)	0,92 [0,49; 1,73]; 0,7947 0,90 [0,42; 1,93]; 0,7946 -0,01 [-0,12; 0,09]; 0,7944

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,34 [0,45; 4,06]; 0,6002	I^2=48,9%	p=0,1620
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

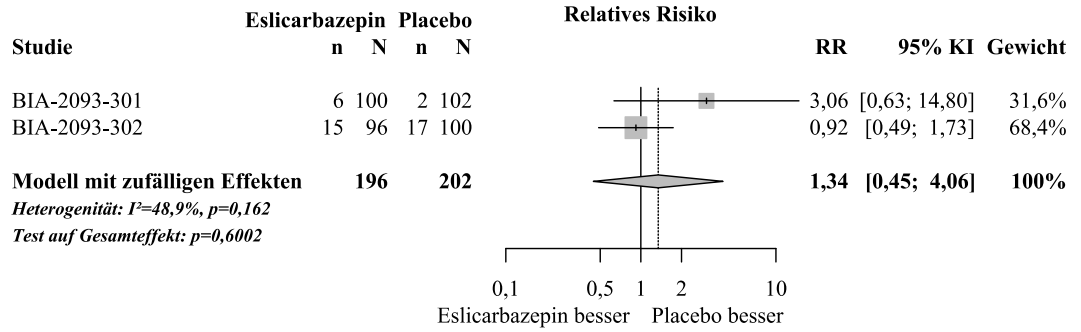


Abbildung 189: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; 400 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Somnolenz“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. In der Studie BIA-2093-301 wurde ein numerisch höheres Risiko bei Patienten des 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes gefunden, wohingegen in der Studie BIA-2093-302 ein numerisch geringeres RR berichtet wurde.

Die Meta-Analyse ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2). Da nur 2 Studien vorlagen konnte kein Prädiktionsintervall berechnet werden. Es liegen für den Endpunkt „Somnolenz“ bezüglich der 400 mg/Tag Dosis Eslicarbazepin keine gleichgerichteten Effekte vor. Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit.

Es ist nicht davon auszugehen, dass 400mg/Tag Eslicarbazepin einen protektiven Effekt bezüglich Somnolenz haben sollte, so dass die Studie BIA-2093-302 womöglich ein unrealistisch kleines Relatives Risiko aufweist. In diesem Falle wäre die dargestellte Analyse als konservativ zu betrachten, da auch das meta-analytische RR zu niedrig geschätzt wird. Somit ist letztlich auch der indirekte Vergleich gegen Brivaracetam als konservativ einzustufen.

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	9/98 (9,2)	2/102 (2,0)	4,68 [1,04; 21,14]; 0,0446 5,06 [1,06; 24,03]; 0,0416 0,07 [0,01; 0,14]; 0,0251
BIA-2093-302	17/101 (16,8)	17/100 (17,0)	0,99 [0,54; 1,83]; 0,9746 0,99 [0,47; 2,07]; 0,9746 0,00 [-0,11; 0,10]; 0,9746
BIA-2093-303	11/85 (12,9)	8/87 (9,2)	1,41 [0,60; 3,33]; 0,4363 1,47 [0,56; 3,85]; 0,4353 0,04 [-0,06; 0,13]; 0,4333
BIA-2093-304	16/216 (7,4)	12/224 (5,4)	1,38 [0,67; 2,85]; 0,3809 1,41 [0,65; 3,06]; 0,3804 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,3793
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,35 [0,86; 2,12]; 0,1903	I^2=18%	p=0,3007

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

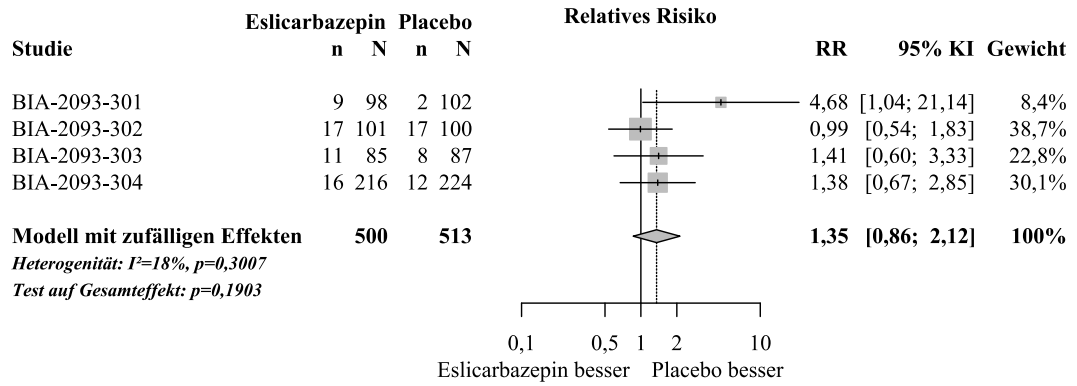


Abbildung 190: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Somnolenz“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. In der Studie BIA-2093-302 wurde ein höheres Risiko bei Patienten des Placebo-Armes gefunden, wohingegen in den Studien BIA-2093-301, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 ein höheres Risiko für Patienten der 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme beobachtet wurde.

Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	10/102 (9,8)	2/102 (2,0)	5,00 [1,12; 22,26]; 0,0346 5,43 [1,16; 25,46]; 0,0317 0,08 [0,01; 0,14]; 0,0158
BIA-2093-302	21/98 (21,4)	17/100 (17,0)	1,26 [0,71; 2,24]; 0,4305 1,33 [0,65; 2,71]; 0,4297 0,04 [-0,07; 0,15]; 0,4285
BIA-2093-303	11/80 (13,8)	8/87 (9,2)	1,50 [0,63; 3,53]; 0,3584 1,57 [0,60; 4,14]; 0,3573 0,05 [-0,05; 0,14]; 0,3567
BIA-2093-304	36/210 (17,1)	12/224 (5,4)	3,20 [1,71; 5,98]; 0,0003 3,66 [1,85; 7,24]; 0,0002 0,12 [0,06; 0,18]; <0,0001
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,07 [1,14; 3,74]; 0,0162	I^2=54,9%	p=0,0839
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

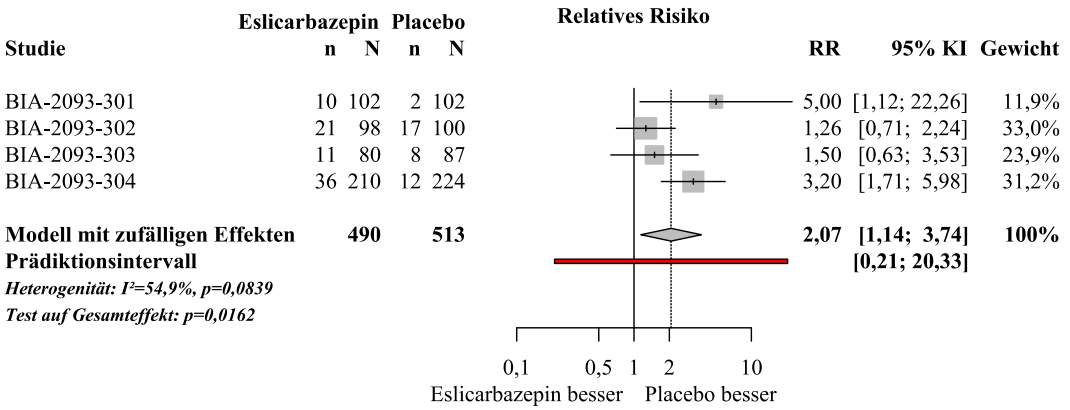


Abbildung 191: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Somnolenz“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant. Die Meta-Analyse ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2). Zur weiterführenden Untersuchung wurde das Prädiktionsintervall berechnet; es liegen keine mäßig oder deutlich gleichgerichteten Effekte vor. Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit.

Die Ursache für den Hinweis auf Heterogenität erscheint unklar. Es liegen 2 Studien vor, die höhere Relative Risiken aufweisen (BIA-2093-301 und BIA-2093-304) und 2 Studien, die geringere Relative Risiken aufweisen (BIA-2093-302 und BIA-2093-303). Da kein besonderer Ausreißer nach oben oder nach unten festgestellt werden kann, ist es denkbar, dass der errechnete meta-analytische Schätzwert der 4 Studien eine plausible Mittelung der einzelnen Relativen Risiken darstellt.

Tabelle 4-170: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	**Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse**	**Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung**	**Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%**	**≥2 Studien statistisch signifikant**	**≥50% des Gewichts statistisch signifikant**	**gleich-gerichtete Effekte**
Somnolenz	[0,21; 20,33]	ja	ja	ja	nein (43,1%)	nein

Tabelle 4-171: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	25/300 (8,3)	2/102 (2,0)	4,25 [1,02; 17,63]; 0,0462 4,55 [1,06; 19,54]; 0,0419 0,06 [0,02; 0,10]; 0,0025
BIA-2093-302	53/295 (18,0)	17/100 (17,0)	1,06 [0,64; 1,74]; 0,8274 1,07 [0,59; 1,95]; 0,8269 0,01 [-0,08; 0,10]; 0,8251
BIA-2093-303	22/165 (13,3)	8/87 (9,2)	1,45 [0,67; 3,12]; 0,3420 1,52 [0,65; 3,57]; 0,3375 0,04 [-0,04; 0,12]; 0,3098
BIA-2093-304	52/426 (12,2)	12/224 (5,4)	2,28 [1,24; 4,18]; 0,0078 2,46 [1,28; 4,70]; 0,0067 0,07 [0,03; 0,11]; 0,0017
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	1,66 [1,00; 2,78]; 0,0520	I^2=50,1%	p=0,1110
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

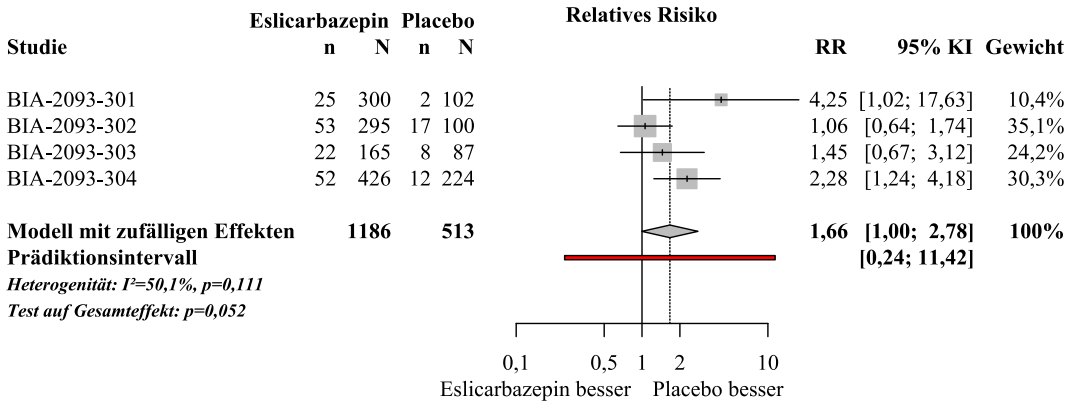


Abbildung 192: Forest-Plot für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Somnolenz“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. Die Meta-Analyse ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage ($p<0,2$). Zur weiterführenden Untersuchung wurde das Prädiktionsintervall berechnet; es ergeben sich keine mäßig oder deutlich gleichgerichteten Effekte. Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit.

Tabelle 4-172: Verwendung eines Prädiktionsintervalls für Meta-Analyse des Endpunkts „Somnolenz“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Endpunkt (bzw. Subkategorie)	Prädiktions-intervall aus Meta-Analyse	Effektschätzer von ≥2 Studien zeigen in selbe Richtung	Gesamt-gewicht Studien ≥ 80%	≥2 Studien statistisch signifikant	≥50% des Gewichts statistisch signifikant	gleich-gerichtete Effekte
Somnolenz	[0,24; 11,42]	ja	ja	ja	nein (40,7%)	nein

Die Ursache für den Hinweis auf Heterogenität erscheint unklar. Wie bei der 1200 mg/Tag Dosierung von Eslicarbazepin liegen 2 Studien vor, die höhere Relative Risiken aufweisen (BIA-2093-301 und BIA-2093-304) und 2 Studien, die geringere Relative Risiken aufweisen (BIA-2093-302 und BIA-2093-303). Die Studie BIA-2093-301 weist das höchste Relative Risiko auf, jedoch wird dieses Ergebnis in der Meta-Analyse nur mit einem Gewicht von 10,4% gewichtet. Die Studie BIA-2093-302 weist das niedrigste Relative Risiko auf (nahe 1), wobei dieses Ergebnis in der Meta-Analyse mit einem Gewicht von 35,1% überdurchschnittlich stark gewichtet wird. Insofern erscheint es denkbar, dass der errechnete meta-analytische Schätzwert der 4 Studien eine plausible Mittelung der einzelnen Relativen Risiken darstellt (oder eventuell sogar eine leicht konservative Schätzung).

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

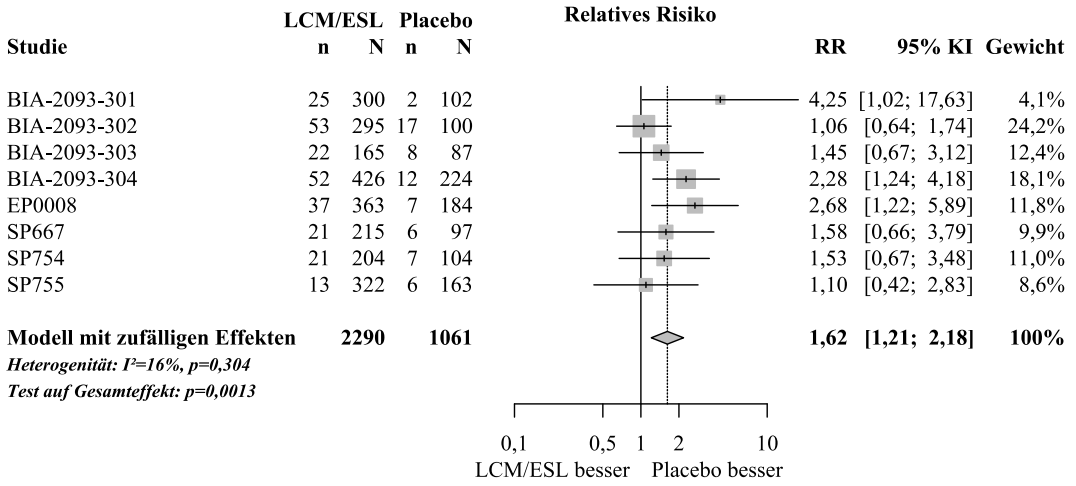


Abbildung 193: Ergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „Somnolenz“ zeigte eine Meta-Analyse der Lacosamid (Gesamt)-Studien, sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien, dass Patienten der Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Übelkeit (Nausea)

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	6/183 (3,3)	5/184 (2,7)	1,21 [0,37; 3,88]; 0,7529 1,21 [0,36; 4,05]; 0,7529 0,01 [-0,03; 0,04]; 0,7526
SP667	11/107 (10,3)	9/97 (9,3)	1,11 [0,48; 2,56]; 0,8102 1,12 [0,44; 2,83]; 0,8101 0,01 [-0,07; 0,09]; 0,8096
SP755	9/163 (5,5)	2/163 (1,2)	4,50 [0,99; 20,51]; 0,0519 4,70 [1,00; 22,12]; 0,0499 0,04 [0,00; 0,08]; 0,0306
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,51 [0,72; 3,20]; 0,2780	I^2=25,7%	p=0,2603

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

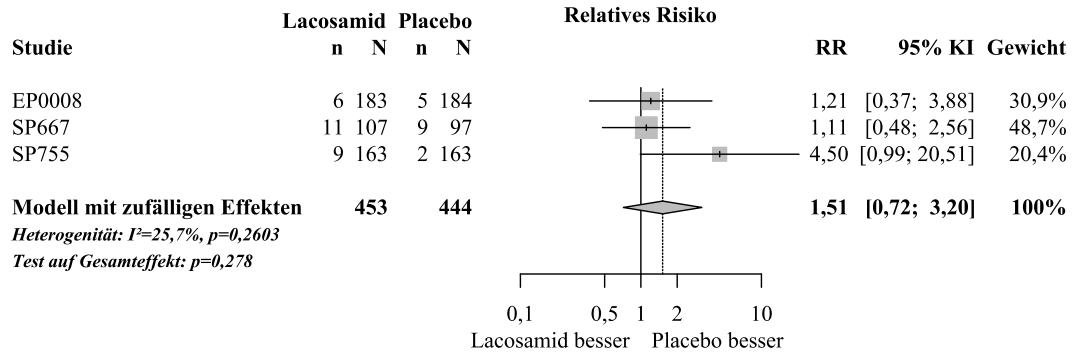


Abbildung 194: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Übelkeit“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
EP0008	10/180 (5,6)	5/184 (2,7)	2,04 [0,71; 5,86]; 0,1834 2,11 [0,71; 6,29]; 0,1821 0,03 [-0,01; 0,07]; 0,1737
SP667	16/108 (14,8)	9/97 (9,3)	1,60 [0,74; 3,45]; 0,2332 1,70 [0,71; 4,05]; 0,2303 0,06 [-0,03; 0,14]; 0,2199
SP754	24/204 (11,8)	5/104 (4,8)	2,45 [0,96; 6,23]; 0,0604 2,64 [0,98; 7,13]; 0,0557 0,07 [0,01; 0,13]; 0,0239
SP755	13/159 (8,2)	2/163 (1,2)	6,66 [1,53; 29,06]; 0,0116 7,17 [1,59; 32,30]; 0,0103 0,07 [0,02; 0,12]; 0,0030
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	2,21 [1,36; 3,61]; 0,0014	I^2=0%	p=0,3935

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

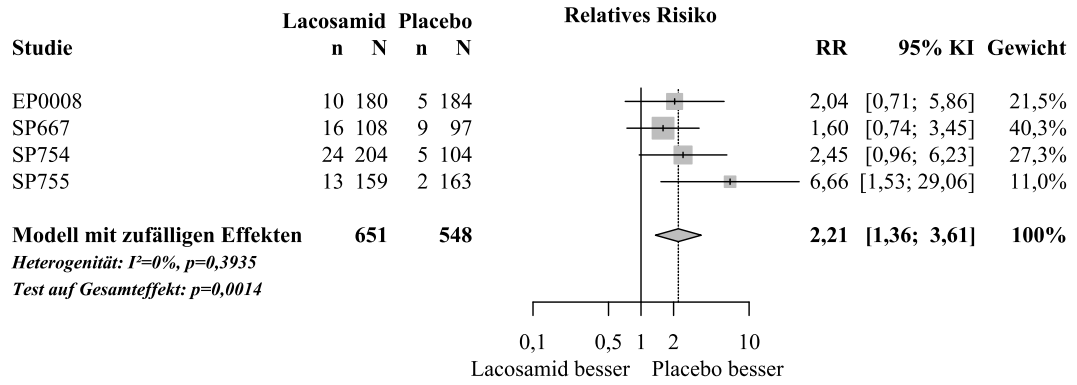


Abbildung 195: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Übelkeit“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
EP0008	16/363 (4,4)	5/184 (2,7)	1,62 [0,60; 4,36]; 0,3375 1,65 [0,60; 4,58]; 0,3356 0,02 [-0,01; 0,05]; 0,2943
SP667	27/215 (12,6)	9/97 (9,3)	1,35 [0,66; 2,77]; 0,4069 1,40 [0,63; 3,11]; 0,4030 0,03 [-0,04; 0,11]; 0,3770
SP754	24/204 (11,8)	5/104 (4,8)	2,45 [0,96; 6,23]; 0,0604 2,64 [0,98; 7,13]; 0,0557 0,07 [0,01; 0,13]; 0,0239
SP755	22/322 (6,8)	2/163 (1,2)	5,57 [1,33; 23,39]; 0,0190 5,90 [1,37; 25,42]; 0,0172 0,06 [0,02; 0,09]; 0,0007
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,94 [1,16; 3,26]; 0,0114	I²=15,1%	p=0,3163

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

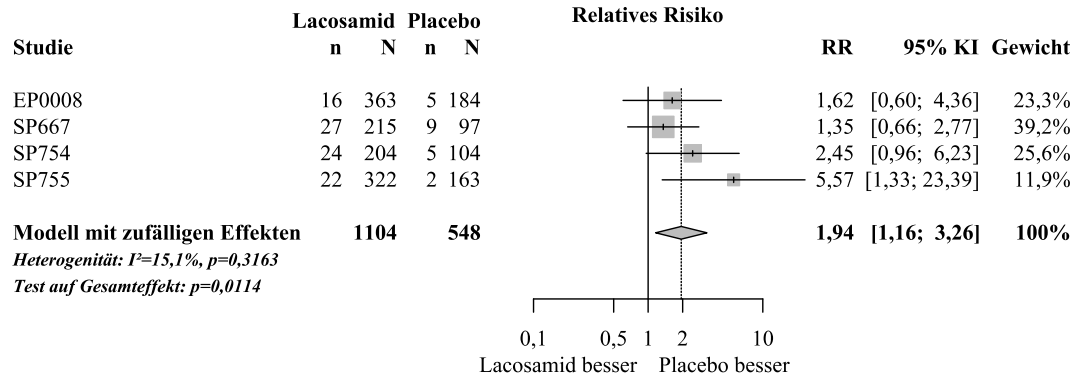


Abbildung 196: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Übelkeit“ zeigte eine Meta-Analyse der Studien, dass Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-302	8/96 (8,3)	4/100 (4,0)	2,08 [0,65; 6,69]; 0,2177 2,18 [0,63; 7,50]; 0,2155 0,04 [-0,02; 0,11]; 0,2071
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

Für den Endpunkt „Übelkeit“ zeigte eine Analyse der Studie BIA-2093-302, dass Patienten des 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-302	12/101 (11,9)	4/100 (4,0)	2,97 [0,99; 8,90]; 0,0518 3,24 [1,01; 10,40]; 0,0487 0,08 [0,00; 0,15]; 0,0365
BIA-2093-303	5/85 (5,9)	1/87 (1,1)	5,12 [0,61; 42,90]; 0,1323 5,38 [0,61; 47,01]; 0,1285 0,05 [-0,01; 0,10]; 0,0905
BIA-2093-304	16/216 (7,4)	11/224 (4,9)	1,51 [0,72; 3,18]; 0,2792 1,55 [0,70; 3,42]; 0,2785 0,02 [-0,02; 0,07]; 0,2763
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,02 [1,12; 3,65]; 0,0199	I^2=0%	p=0,4027
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

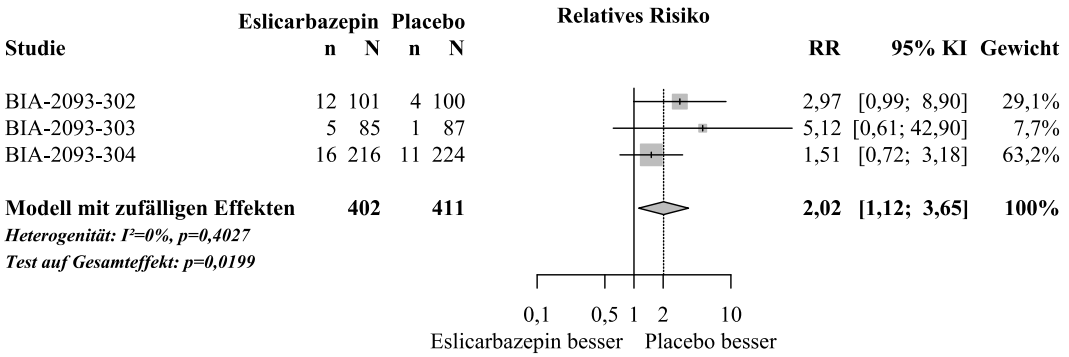


Abbildung 197: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Übelkeit“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-302	15/98 (15,3)	4/100 (4,0)	3,83 [1,32; 11,12]; 0,0137 4,34 [1,39; 13,58]; 0,0118 0,11 [0,03; 0,19]; 0,0062
BIA-2093-303	8/80 (10,0)	1/87 (1,1)	8,70 [1,11; 68,03]; 0,0392 9,56 [1,17; 78,21]; 0,0354 0,09 [0,02; 0,16]; 0,0125
BIA-2093-304	32/210 (15,2)	11/224 (4,9)	3,10 [1,61; 6,00]; 0,0008 3,48 [1,71; 7,10]; 0,0006 0,10 [0,05; 0,16]; 0,0003
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	3,52 [2,05; 6,04]; <0,0001	I^2=0%	p=0,6308
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

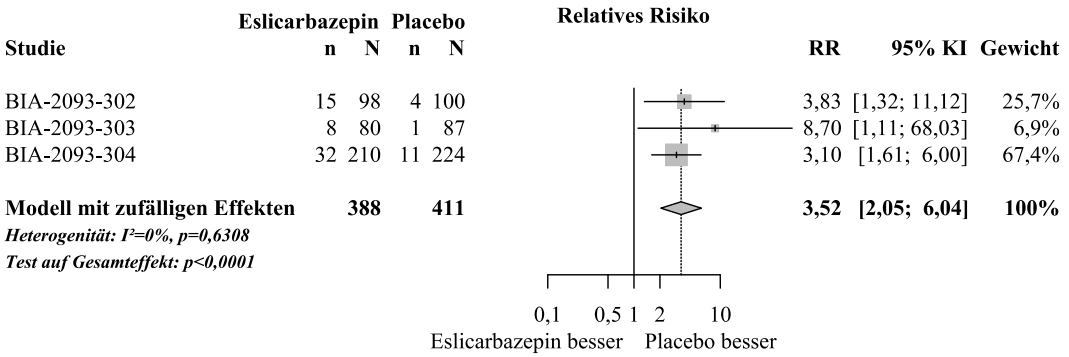


Abbildung 198: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Übelkeit“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-302	35/295 (11,9)	4/100 (4,0)	2,97 [1,08; 8,14]; 0,0347 3,23 [1,12; 9,33]; 0,0302 0,08 [0,03; 0,13]; 0,0038
BIA-2093-303	13/165 (7,9)	1/87 (1,1)	6,85 [0,91; 51,53]; 0,0615 7,36 [0,95; 57,20]; 0,0565 0,07 [0,02; 0,11]; 0,0048
BIA-2093-304	48/426 (11,3)	11/224 (4,9)	2,29 [1,22; 4,33]; 0,0104 2,46 [1,25; 4,84]; 0,0091 0,06 [0,02; 0,10]; 0,0025
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	2,64 [1,57; 4,44]; 0,0002	I^2=0%	p=0,5702
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

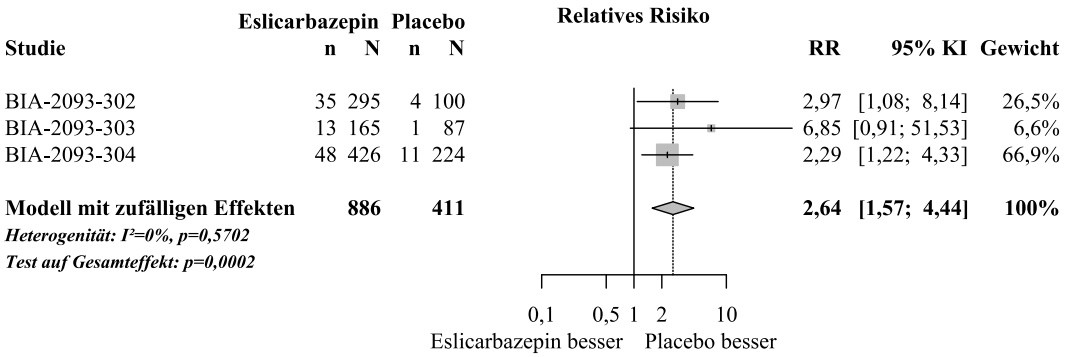


Abbildung 199: Forest-Plot für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Übelkeit“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

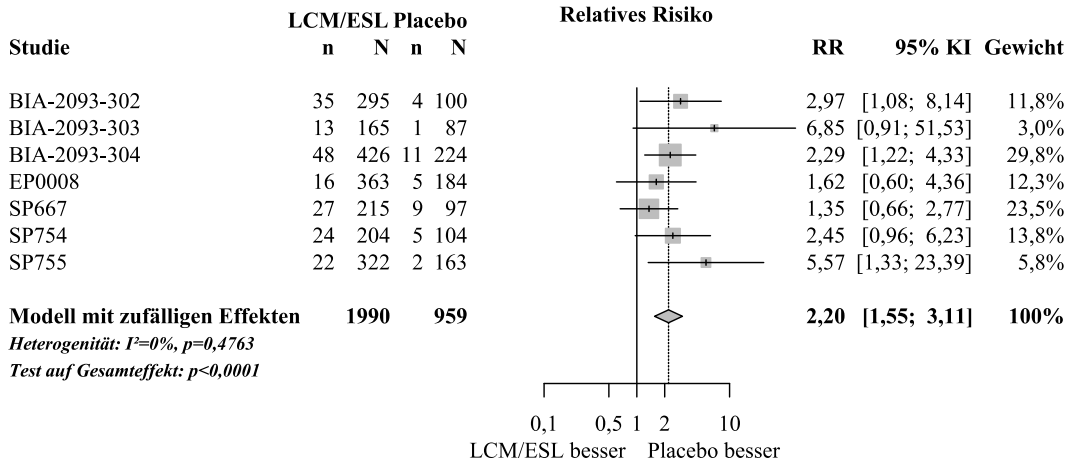


Abbildung 200: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „Übelkeit“ zeigte eine Meta-Analyse der Lacosamid (Gesamt)-Studien, sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien, dass Patienten der Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Verschwommenes Sehen (blurred vision)

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	4/183 (2,2)	1/184 (0,5)	4,02 [0,45; 35,64]; 0,2112 4,09 [0,45; 36,94]; 0,2098 0,02 [-0,01; 0,04]; 0,1744
SP667	4/107 (3,7)	5/97 (5,2)	0,73 [0,20; 2,62]; 0,6243 0,71 [0,19; 2,74]; 0,6242 -0,01 [-0,07; 0,04]; 0,6251
SP755	2/163 (1,2)	2/163 (1,2)	1,00 [0,14; 7,01]; 1,0000 1,00 [0,14; 7,19]; 1,0000 0,00 [-0,02; 0,02]; 1,0000
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	1,10 [0,42; 2,87]; 0,8532	I^2=0%	p=0,4070
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

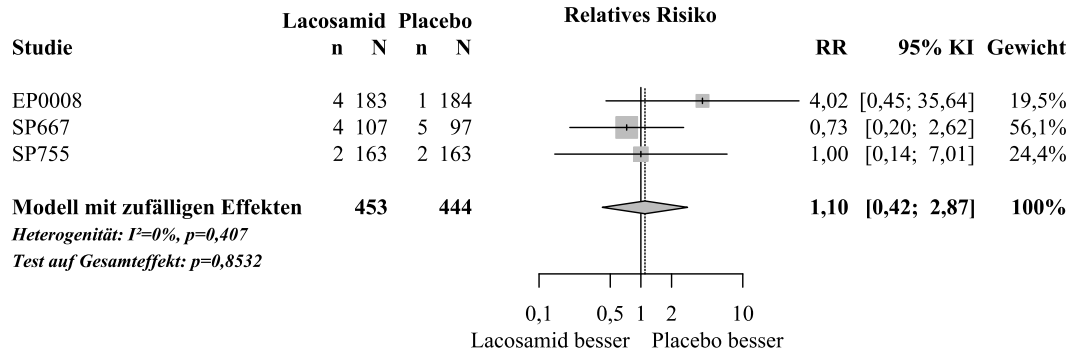


Abbildung 201: Forest-Plot für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme (bis auf Studie EP0008) ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert** **OR [95% KI]; p-Wert** **RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	8/180 (4,4)	1/184 (0,5)	8,18 [1,03; 64,72]; 0,0465 8,51 [1,05; 68,76]; 0,0445 0,04 [0,01; 0,07]; 0,0166
SP667	12/108 (11,1)	5/97 (5,2)	2,16 [0,79; 5,90]; 0,1348 2,30 [0,78; 6,78]; 0,1313 0,06 [-0,01; 0,13]; 0,1138
SP754	23/204 (11,3)	3/104 (2,9)	3,91 [1,20; 12,72]; 0,0235 4,28 [1,25; 14,60]; 0,0203 0,08 [0,03; 0,14]; 0,0023
SP755	6/159 (3,8)	2/163 (1,2)	3,08 [0,63; 15,01]; 0,1648 3,16 [0,63; 15,88]; 0,1631 0,03 [-0,01; 0,06]; 0,1433
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	3,14 [1,63; 6,04]; 0,0006	I^2=0%	p=0,6746

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

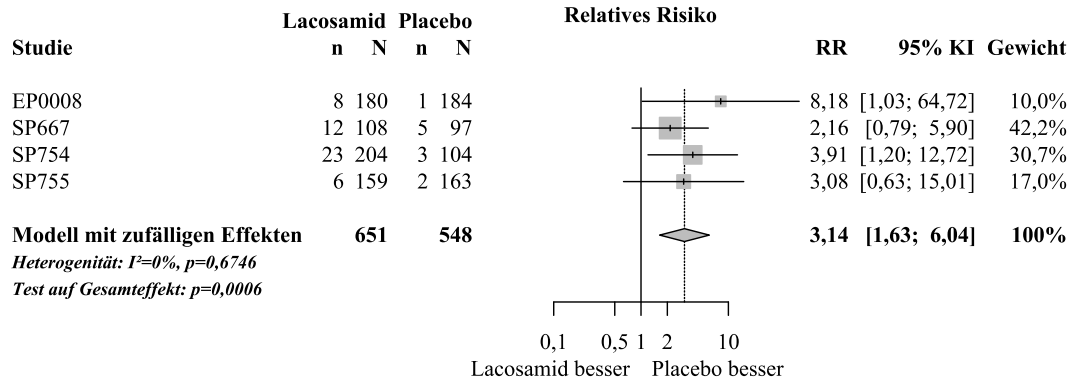


Abbildung 202: Forest-Plot für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme (bis auf Studie EP0008) ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
EP0008	12/363 (3,3)	1/184 (0,5)	6,08 [0,80; 46,42]; 0,0816 6,26 [0,81; 48,49]; 0,0793 0,03 [0,01; 0,05]; 0,0108
SP667	16/215 (7,4)	5/97 (5,2)	1,44 [0,54; 3,83]; 0,4605 1,48 [0,53; 4,16]; 0,4579 0,02 [-0,03; 0,08]; 0,4257
SP754	23/204 (11,3)	3/104 (2,9)	3,91 [1,20; 12,72]; 0,0235 4,28 [1,25; 14,60]; 0,0203 0,08 [0,03; 0,14]; 0,0023
SP755	8/322 (2,5)	2/163 (1,2)	2,02 [0,43; 9,43]; 0,3686 2,05 [0,43; 9,77]; 0,3671 0,01 [-0,01; 0,04]; 0,3039
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	2,37 [1,25; 4,50]; 0,0083	I^2=0%	p=0,4496
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

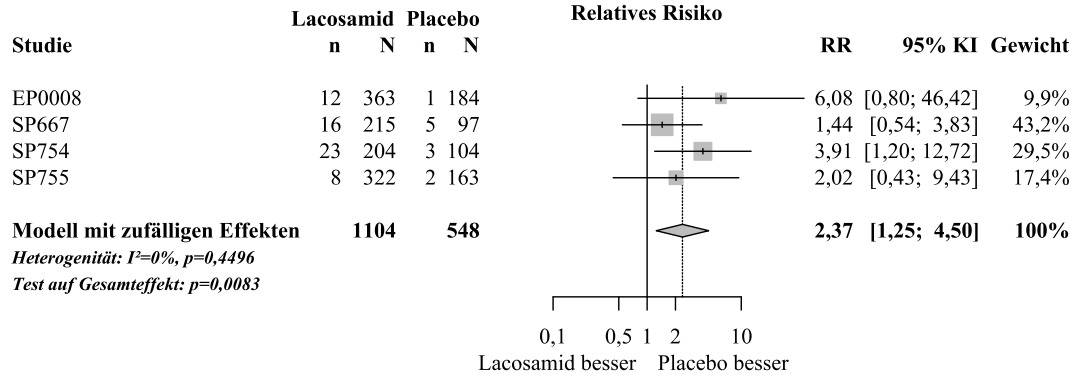


Abbildung 203: Forest-Plot für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme durchgehend ein höheres Risiko aufwiesen als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-302	7/96 (7,3)	2/100 (2,0)	3,65 [0,78; 17,11]; 0,1011 3,85 [0,78; 19,04]; 0,0979 0,05 [-0,01; 0,11]; 0,0778
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ zeigte eine Analyse der Studie BIA-2093-302, dass Patienten des 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten des Placebo-Armes. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-302	8/101 (7,9)	2/100 (2,0)	3,96 [0,86; 18,19]; 0,0768 4,22 [0,87; 20,37]; 0,0735 0,06 [0,00; 0,12]; 0,0507
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ zeigte eine Analyse der Studie BIA-2093-302, dass Patienten des 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten des Placebo-Armes. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-302	7/98 (7,1)	2/100 (2,0)	3,57 [0,76; 16,77]; 0,1067 3,77 [0,76; 18,62]; 0,1035 0,05 [-0,01; 0,11]; 0,0817
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ zeigte eine Analyse der Studie BIA-2093-302, dass Patienten des 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten des Placebo-Armes. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-302	22/295 (7,5)	2/100 (2,0)	3,73 [0,89; 15,58]; 0,0712 3,95 [0,91; 17,10]; 0,0663 0,05 [0,01; 0,10]; 0,0085
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ zeigte eine Analyse der Studie BIA-2093-302, dass Patienten des Eslicarbazepin (Gesamt)-Armes ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten des Placebo-Armes. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

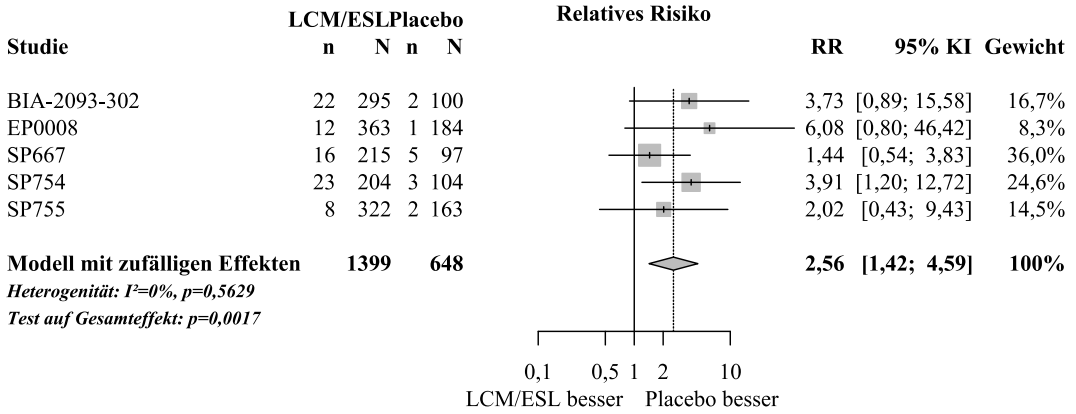


Abbildung 204: Ergebnisse für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ zeigte eine Meta-Analyse der Lacosamid (Gesamt)-Studien, sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studie, dass Patienten der Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Vertigo (Vertigo)

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
EP0008	2/183 (1,1)	0/184 (0,0)	5,03 [0,24; 104,00]; 0,2961 5,08 [0,24; 106,60]; 0,2951 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,2424
SP667	2/107 (1,9)	0/97 (0,0)	4,54 [0,22; 93,34]; 0,3270 4,62 [0,22; 97,46]; 0,3251 0,02 [-0,01; 0,05]; 0,2474
SP755	11/163 (6,7)	3/163 (1,8)	3,67 [1,04; 12,90]; 0,0429 3,86 [1,06; 14,10]; 0,0411 0,05 [0,01; 0,09]; 0,0277
Meta-Analyse			

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	3,92 [1,33; 11,61]; 0,0135	I^2=0%	p=0,9773
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

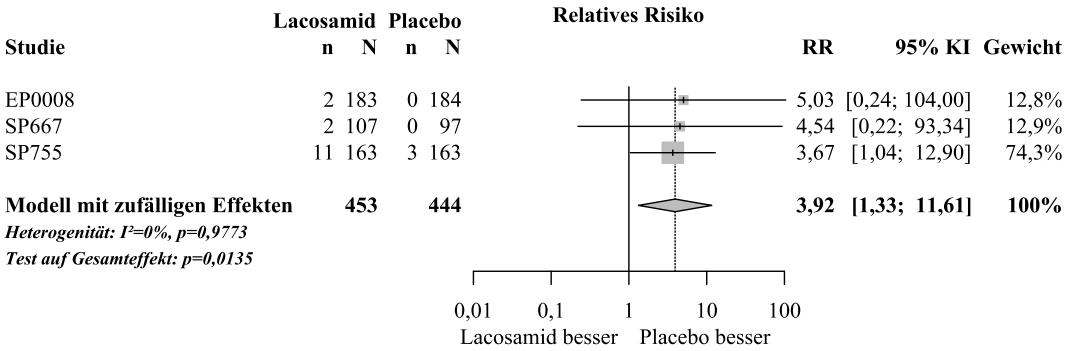


Abbildung 205: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Vertigo“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
EP0008	2/180 (1,1)	0/184 (0,0)	5,11 [0,25; 105,71]; 0,2912 5,17 [0,25; 108,40]; 0,2901 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,2411
SP667	4/108 (3,7)	0/97 (0,0)	8,09 [0,44; 148,39]; 0,1589 8,40 [0,45; 158,01]; 0,1553 0,04 [0,00; 0,08]; 0,0690
SP754	0/204 (0,0)	0/104 (0,0)	nicht berechenbar nicht berechenbar 0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000
SP755	10/159 (6,3)	3/163 (1,8)	3,42 [0,96; 12,19]; 0,0582 3,58 [0,97; 13,26]; 0,0563 0,04 [0,00; 0,09]; 0,0426

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	4,06 [1,37; 12,04]; 0,0116	I^2=0%	p=0,8542
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

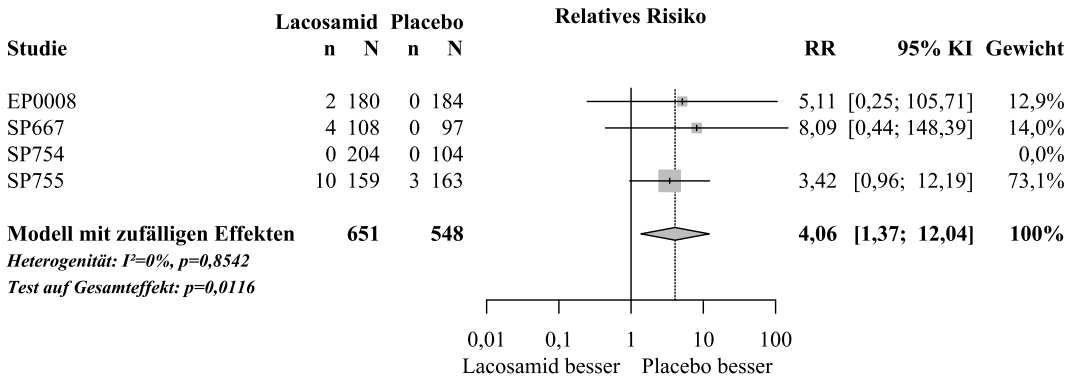


Abbildung 206: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Vertigo“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
EP0008	4/363 (1,1)	0/184 (0,0)	4,57 [0,25; 84,50]; 0,3069 4,62 [0,25; 86,25]; 0,3056 0,01 [0,00; 0,02]; 0,1121
SP667	6/215 (2,8)	0/97 (0,0)	5,90 [0,34; 103,66]; 0,2250 6,05 [0,34; 108,48]; 0,2216 0,03 [0,00; 0,05]; 0,0412
SP754	0/204 (0,0)	0/104 (0,0)	nicht berechenbar nicht berechenbar 0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000

Studie	Lacosamid n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
SP755	21/322 (6,5)	3/163 (1,8)	3,54 [1,07; 11,71]; 0,0380 3,72 [1,09; 12,66]; 0,0355 0,05 [0,01; 0,08]; 0,0069
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	3,91 [1,39; 10,96]; 0,0096	I^2=0%	p=0,9431
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

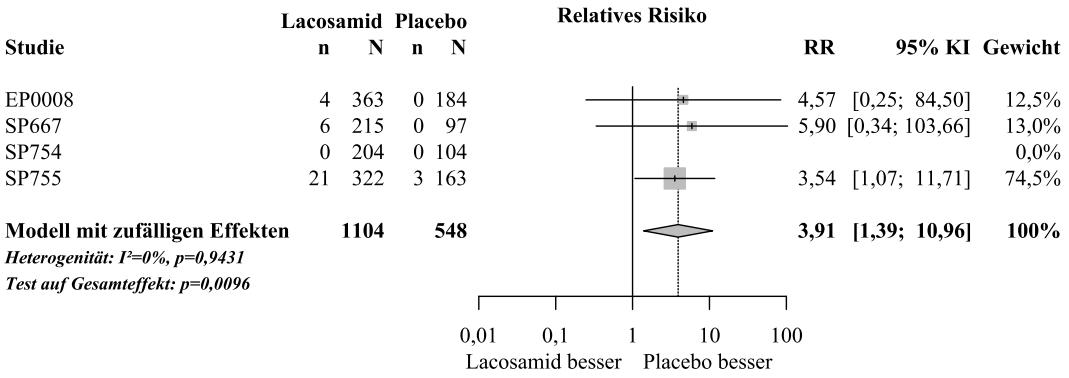


Abbildung 207: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Vertigo“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-190: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (400 mg)

Studie	Eslicarbazepin n/N (%)	Placebo n/N (%)	RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-301	2/100 (2,0)	1/102 (1,0)	2,04 [0,19; 22,14]; 0,5579 2,06 [0,18; 23,10]; 0,5574 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,5502
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

Für den Endpunkt „Vertigo“ zeigte eine Analyse der Studie BIA-2093-301, dass Patienten des 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten des Placebo-Armes. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	2/98 (2,0)	1/102 (1,0)	2,08 [0,19; 22,59]; 0,5467 2,10 [0,19; 23,58]; 0,5463 0,01 [-0,02; 0,04]; 0,5398
BIA-2093-303	2/85 (2,4)	0/87 (0,0)	5,12 [0,25; 105,03]; 0,2897 5,24 [0,25; 110,76]; 0,2874 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,2349
BIA-2093-304	6/216 (2,8)	1/224 (0,4)	6,22 [0,76; 51,26]; 0,0893 6,37 [0,76; 53,37]; 0,0877 0,02 [0,00; 0,05]; 0,0528
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	4,09 [1,01; 16,59]; 0,0486	I^2=0%	p=0,7832

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten,
OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

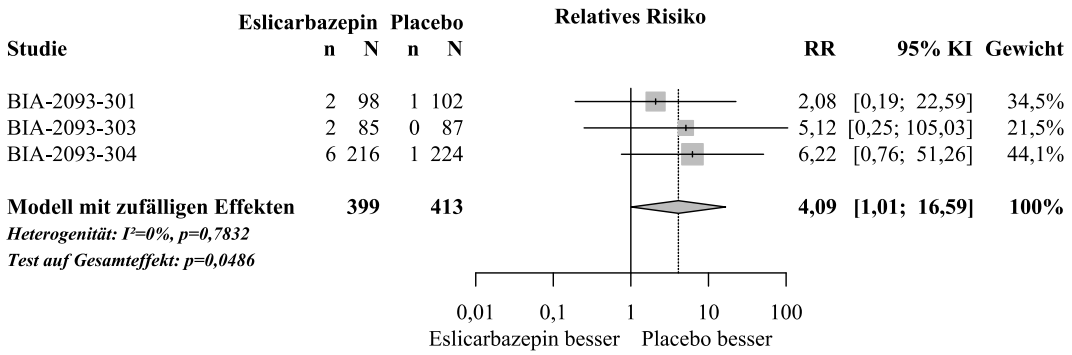


Abbildung 208: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; 800 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Vertigo“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-192: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	6/102 (5,9)	1/102 (1,0)	6,00 [0,74; 48,95]; 0,0943 6,31 [0,75; 53,40]; 0,0908 0,05 [0,00; 0,10]; 0,0523
BIA-2093-303	3/80 (3,8)	0/87 (0,0)	7,60 [0,40; 144,98]; 0,1774 7,90 [0,40; 155,43]; 0,1738 0,04 [-0,01; 0,08]; 0,1177
BIA-2093-304	15/210 (7,1)	1/224 (0,4)	16,00 [2,13; 120,07]; 0,0070 17,15 [2,25; 131,05]; 0,0062 0,07 [0,03; 0,10]; 0,0003
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	9,47 [2,57; 34,90]; 0,0007	I^2=0%	p=0,7876
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko			

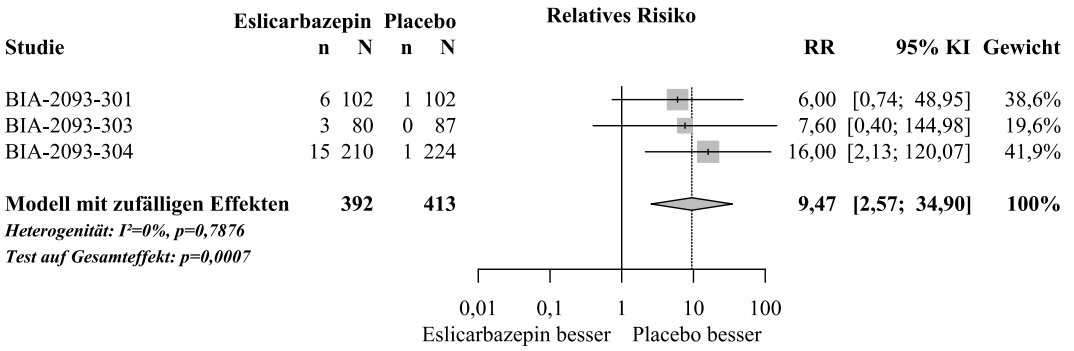


Abbildung 209: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; 1200 mg/Tag Eslicarbazepin vs. Placebo

Für den Endpunkt „Vertigo“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	**Eslicarbazepin n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**RR [95% KI]; p-Wert OR [95% KI]; p-Wert RD [95% KI]; p-Wert**
BIA-2093-301	10/300 (3,3)	1/102 (1,0)	3,40 [0,44; 26,23]; 0,2405 3,48 [0,44; 27,55]; 0,2370 0,02 [0,00; 0,05]; 0,0983
BIA-2093-303	5/165 (3,0)	0/87 (0,0)	5,83 [0,33; 104,25]; 0,2307 6,00 [0,33; 109,73]; 0,2271 0,03 [0,00; 0,06]; 0,0588
BIA-2093-304	21/426 (4,9)	1/224 (0,4)	11,04 [1,50; 81,56]; 0,0186 11,56 [1,55; 86,53]; 0,0171 0,04 [0,02; 0,07]; <0,0001
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*RR [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Eslicarbazepin	6,13 [1,70; 22,06]; 0,0055	I^2=0%	p=0,7133

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko

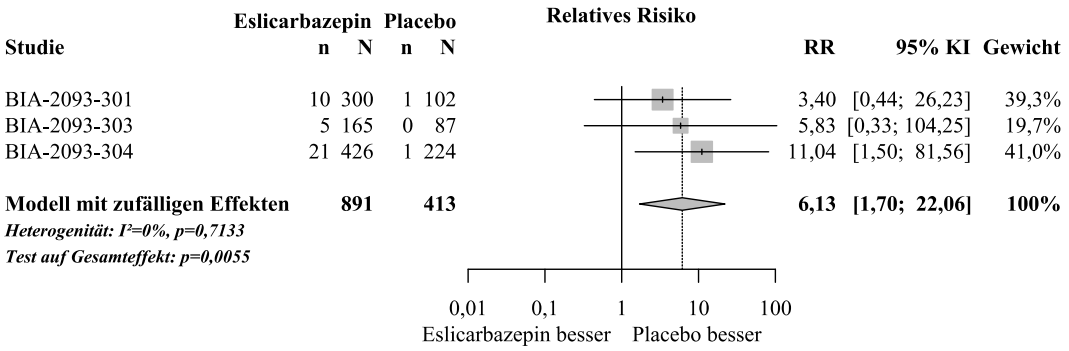


Abbildung 210: Forest-Plot für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT; Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Vertigo“ zeigte eine Meta-Analyse, dass Patienten der Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

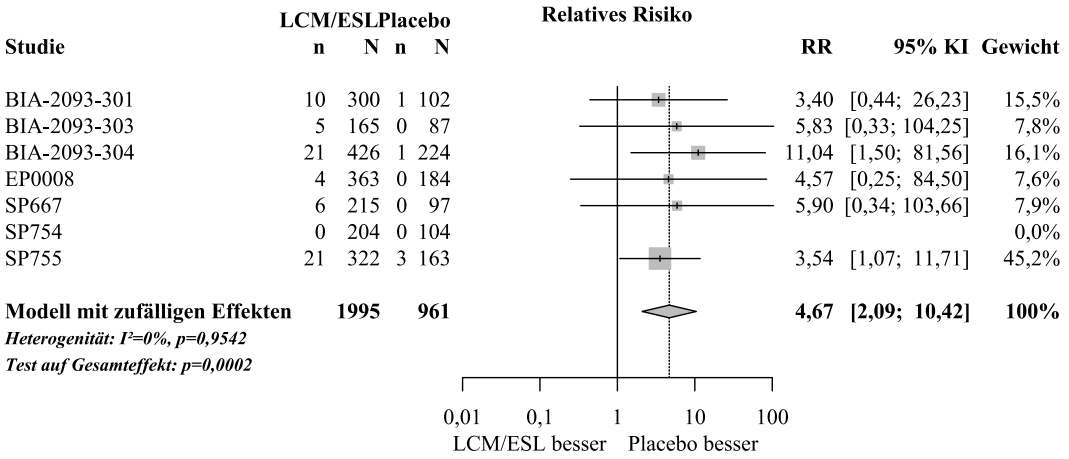


Abbildung 211: Ergebnisse für den Endpunkt „Vertigo“ aus RCT mit den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt)

Für den Endpunkt „Vertigo“ zeigte eine Meta-Analyse der Lacosamid (Gesamt)-Studien, sowie der Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien, dass Patienten der Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt)-Arme ein höheres Risiko aufwiesen, als Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erwies sich als statistisch signifikant.

Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen

In den nachfolgenden Forest-Plots wird das Relative Risiko „Brivaracetam vs. Vergleichswirkstoff“ abgebildet. Im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse zugunsten von Brivaracetam kann somit die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls zur Zusatznutzenbewertung interpretiert werden.

Der indirekte Vergleich zwischen Brivaracetam und den Vergleichswirkstoffen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erscheint aus medizinischen und methodischen Gesichtspunkten adäquat, da die Studien zu Brivaracetam wie auch zu Lacosamid und Eslicarbazepin vergleichbare Patientenpopulationen einschließen (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2.1 und 4.3.2.1.2.2) und eine äquivalente Operationalisierung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ verwendet wird, siehe Tabelle 4-26 und Tabelle 4-89.

Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid

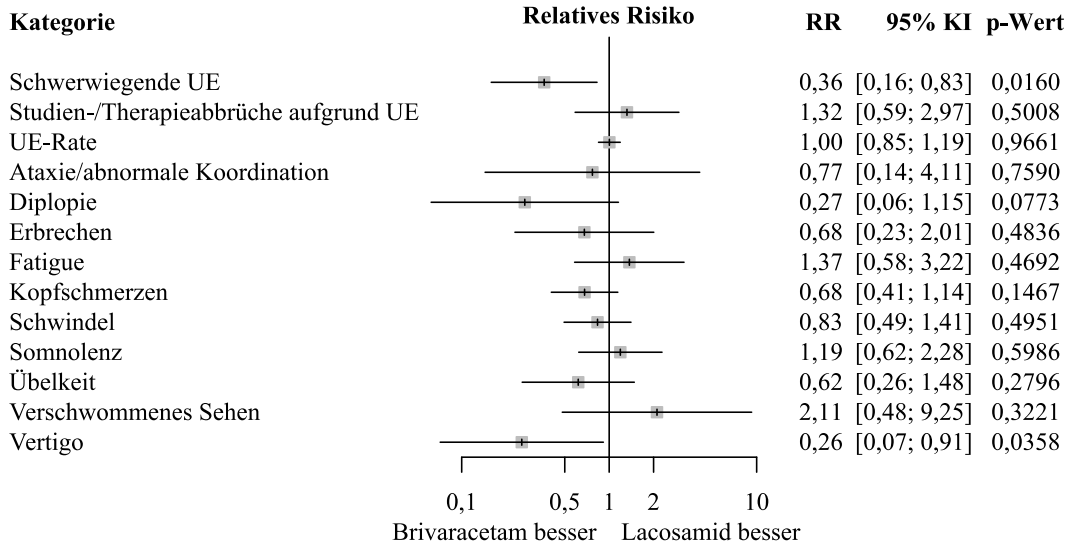


Abbildung 212: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (200 mg/Tag) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und 200 mg/Tag Lacosamid über den Brückenkomparator “Placebo” einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** im Vergleich zu 200 mg/Tag Lacosamid sowohl für

- ***Schwerwiegende UE*** (RR=0,36; 95%-KI [0,16; 0,83]; p=0,0160) als auch für
- ***Vertigo*** (RR=0,26; 95%-KI [0,07; 0,91]; p=0,0358).

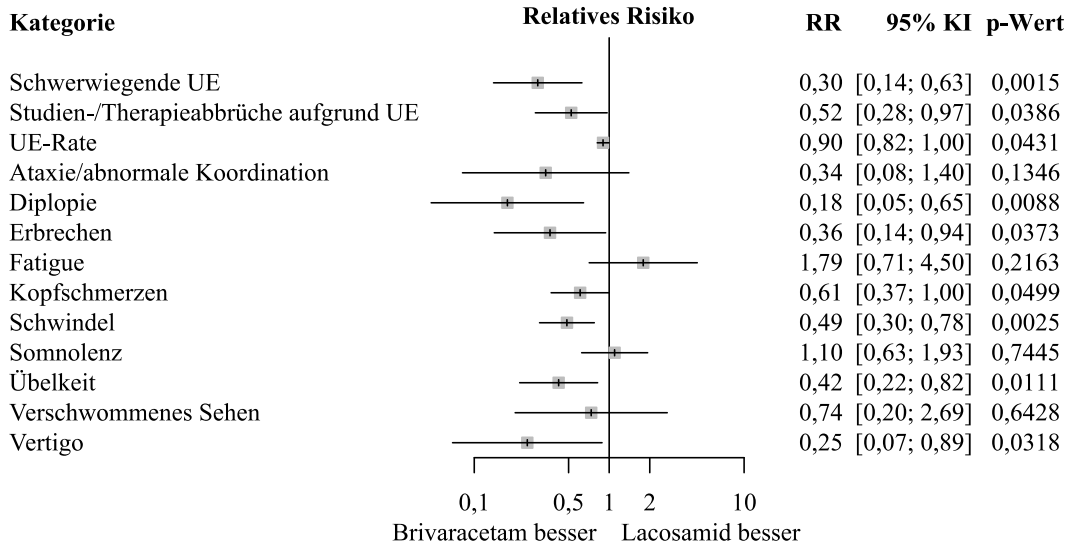


Abbildung 213: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (400 mg/Tag) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und 400 mg/Tag Lacosamid über den Brückenkomparator “Placebo” einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** im Vergleich zu 400 mg/Tag Lacosamid für:

- ***Schwerwiegende UE*** (RR=0,30; 95%-KI [0,14; 0,63]; p=0,0015),
- ***Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE*** (RR=0,52; 95%-KI [0,28; 0,97]; p=0,0386),
- ***UE-Rate*** (RR=0,90; 95%-KI [0,82; 0,997]; p=0,0431),
- ***Diplopie*** (RR=0,18; 95%-KI [0,05; 0,65]; p=0,0088),
- ***Erbrechen*** (RR=0,36; 95%-KI [0,14; 0,94]; p=0,0373),
- ***Kopfschmerzen*** (RR=0,61; 95%-KI [0,37; 0,9998]; p=0,0499),
- ***Schwindel*** (RR=0,49; 95%-KI [0,30; 0,78]; p=0,0025),
- ***Übelkeit*** (RR=0,42; 95%-KI [0,22; 0,82]; p=0,0111) und
- ***Vertigo*** (RR=0,25; 95%-KI [0,07; 0,89]; p=0,0318).

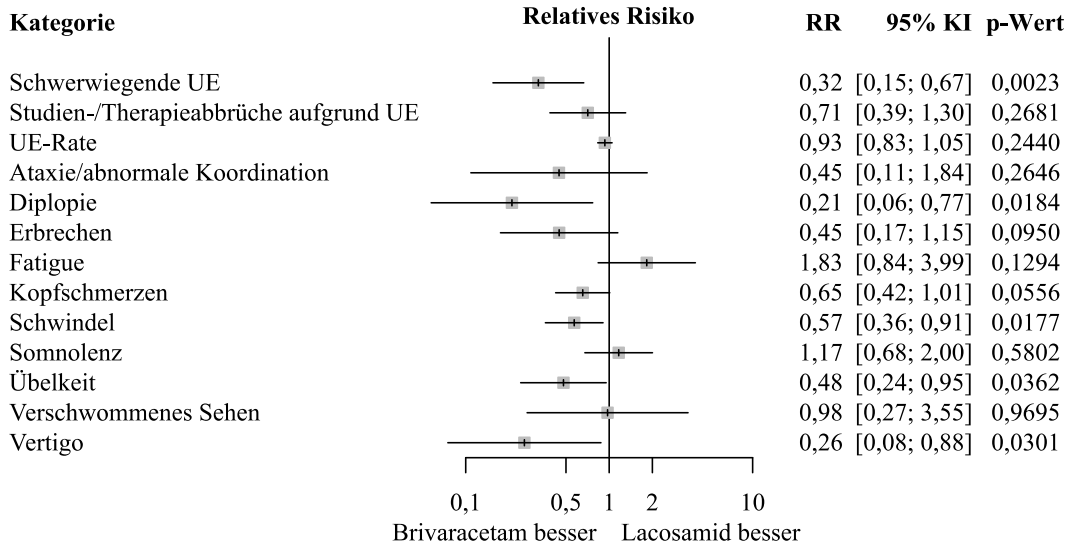


Abbildung 214: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Für den Endpunkt „UE-Rate“ ergab ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und Lacosamid (Gesamt) über den Brückenkomparator “Placebo” einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** im Vergleich zu Lacosamid (Gesamt) für:

- ***Schwerwiegende UE*** (RR=0,32; 95%-KI [0,15; 0,67]; p=0,0023),
- ***Diplopie*** (RR=0,21; 95%-KI [0,06; 0,77]; p=0,0184),
- ***Schwindel*** (RR=0,57; 95%-KI [0,36; 0,91]; p=0,0177),
- ***Übelkeit*** (RR=0,48; 95%-KI [0,24; 0,95]; p=0,0362) und
- ***Vertigo*** (RR=0,26; 95%-KI [0,08; 0,88]; p=0,0301).

Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin

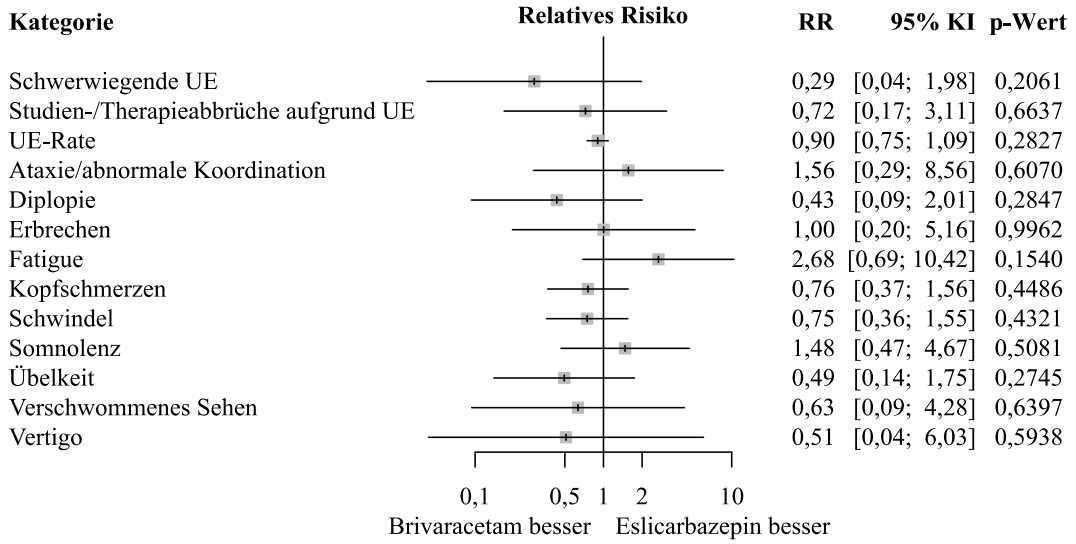


Abbildung 215: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 400 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und 400 mg/Tag Eslicarbazepin über den Brückenkomparator “Placebo” keine signifikanten Unterschiede. Numerisch wiesen die übergeordneten Verträglichkeitsendpunkte „Schwerwiegende UE“, „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ und die „UE-Rate“ einen numerischen Vorteil zugunsten Brivaracetam auf (RR=0,29; RR=0,72; RR=0,90).

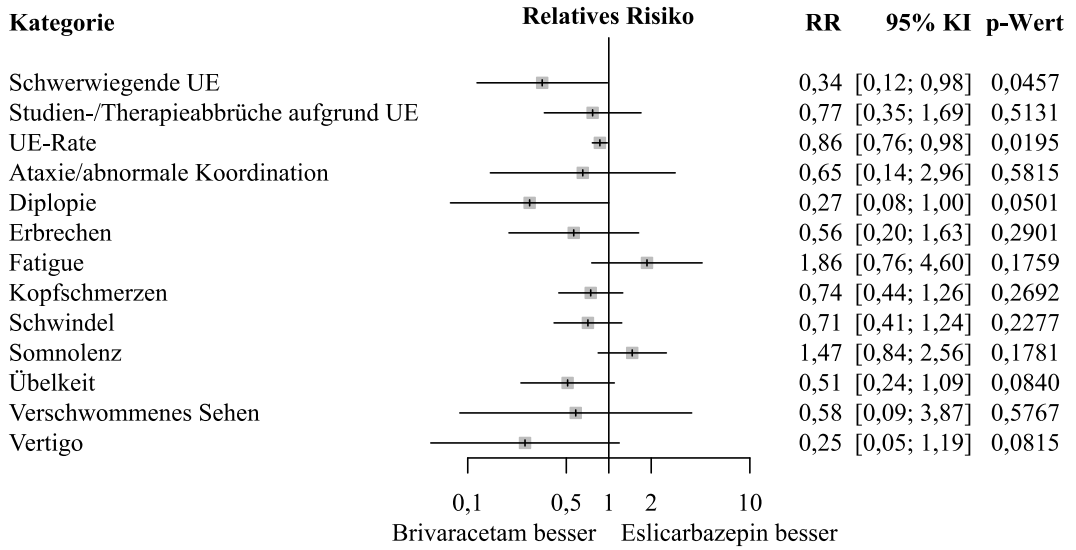


Abbildung 216: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und 800 mg/Tag Eslicarbazepin über den Brückenkomparator “Placebo” einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** für

- ***Schwerwiegende UE*** (RR=0,34; 95%-KI [0,12; 0,98]; p=0,0457) und
- ***UE-Rate*** (RR=0,86; 95%-KI [0,76; 0,98]; p=0,0195).

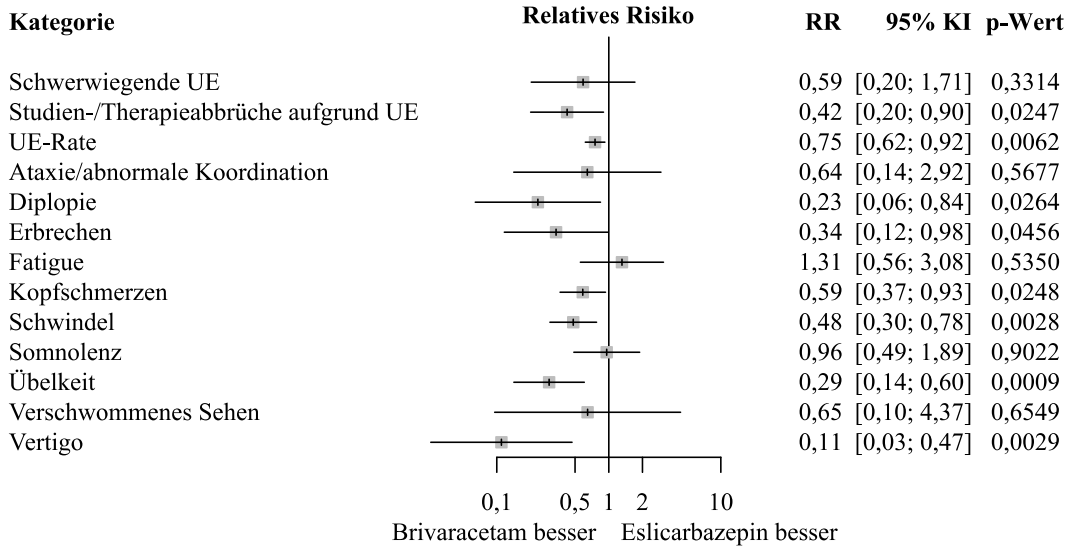


Abbildung 217: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. 1200 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und 1200 mg/Tag Eslicarbazepin über den Brückenkomparator “Placebo” einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam für:

- ***Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE*** (RR=0,42; 95%-KI [0,20; 0,897]; p=0,0247),
- ***Diplopie*** (RR=0,23; 95%-KI [0,06; 0,84]; p=0,0264),
- ***Erbrechen*** (RR=0,34; 95%-KI [0,12; 0,98]; p=0,0456),
- ***Kopfschmerzen*** (RR=0,59; 95%-KI [0,37; 0,93]; p=0,0248),
- ***Schwindel*** (RR=0,48; 95%-KI [0,30; 0,78]; p=0,0028),
- ***Übelkeit*** (RR=0,29; 95%-KI [0,14; 0,60]; p=0,0009)
- ***Vertigo*** (RR=0,11; 95%-KI [0,03; 0,47]; p=0,0029).

Für die UE-Rate ergaben sich signifikant heterogene Resultate für Eslicarbazepin hinsichtlich des RR (p=0,0275 für die Heterogenität) und mäßig gleichgerichtete Effekte. Es konnte jedoch eine Meta-Analyse mit dem Effektmaß des Odds Ratios durchgeführt werden, die homogene Resultate zeigte (p=0,5687), so dass für die UE-Rate das Odds Ratio das geeignetere Maß darstellt.

Für das Odds Ratio ergibt sich:

- ***UE-Rate*** (OR=0,48; 95%-KI [0,35; 0,68]; p<0,0001)

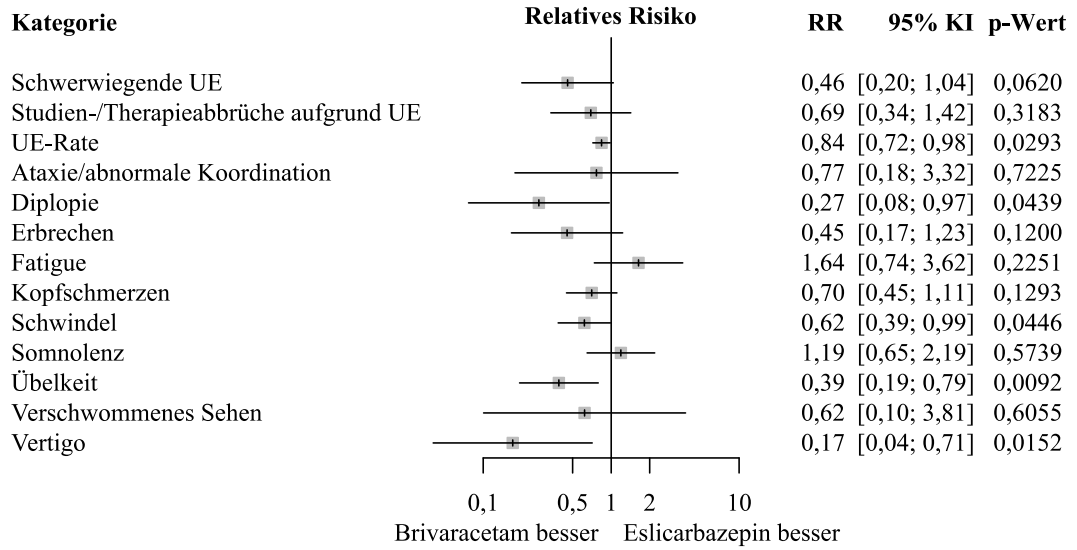


Abbildung 218: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und Eslicarbazepin (Gesamt) über den Brückenkomparator “Placebo” einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** im Vergleich zu Eslicarbazepin (Gesamt) für:

- ***UE-Rate*** (RR=0,84; 95%-KI [0,72; 0,98]; p=0,0293),
- ***Diplopie*** (RR=0,27; 95%-KI [0,08; 0,97]; p=0,0439),
- ***Schwindel*** (RR=0,62; 95%-KI [0,39; 0,99]; p=0,0446),
- ***Übelkeit*** (RR=0,39; 95%-KI [0,19; 0,79]; p=0,0092),
- ***Vertigo*** (RR=0,17; 95%-KI [0,04; 0,71]; p=0,0152).

Für die UE-Rate ergab sich ein Hinweis auf Heterogenität (p=0,1067) und mäßig gleichgerichtete Effekte. Es konnte jedoch eine Meta-Analyse mit dem Effektmaß des Odds Ratios durchgeführt werden, die homogene Resultate zeigte (p=0,2043), so dass für die UE-Rate das Odds Ratio das geeignetere Maß darstellt.

Für das Odds Ratio ergibt sich

- ***UE-Rate*** (OR=0,67; 95%-KI [0,48; 0,93]; p=0,0177)

Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin - Sensitivitätsanalyse ohne Studie BIA-2093-201

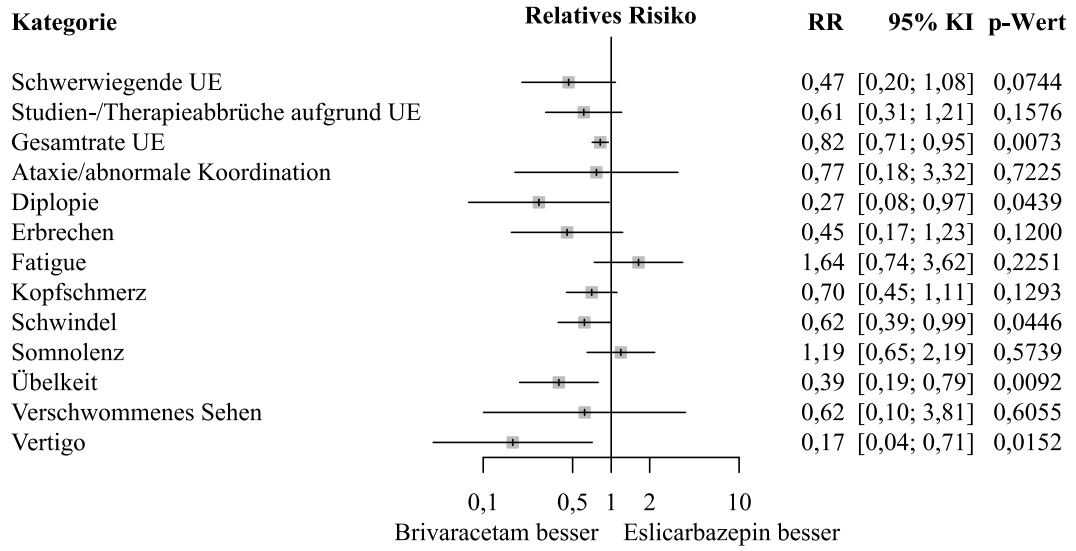


Abbildung 219: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ - ohne Studie BIA-2093-201

In einer Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 ergab der indirekte Vergleich zwischen Brivaracetam und Eslicarbazepin (Gesamt) bei dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ keine relevanten Abweichungen gegenüber der Analyse inklusive Studie BIA-2093-201 (betrifft nur die Endpunkte „Schwerwiegende UE, Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE“ und „UE-Rate“, die anderen Verträglichkeitsendpunkte bleiben unverändert).

Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin

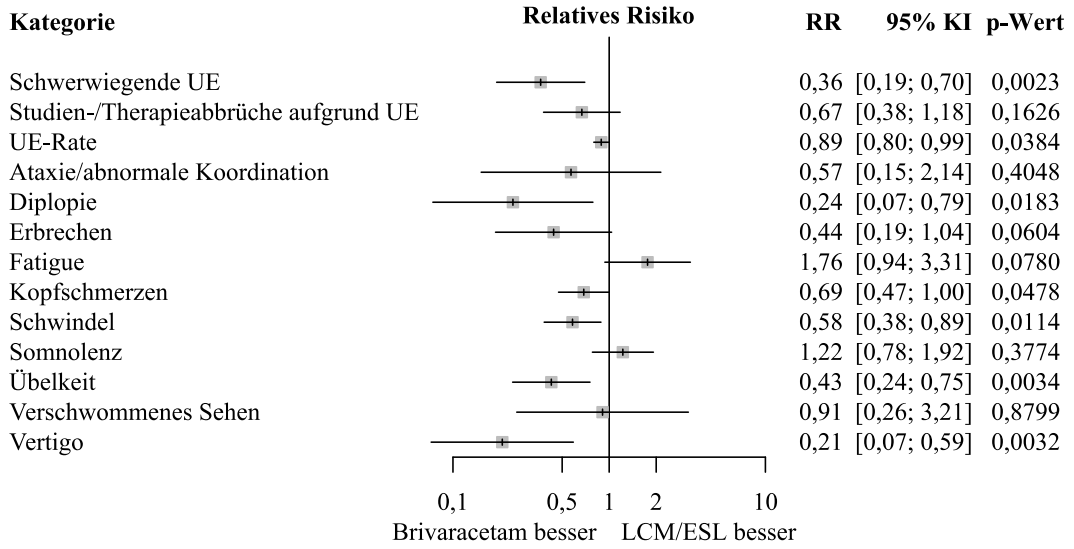


Abbildung 220: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und den kombinierten Ergebnissen zu den Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien (Gesamt) über den Brückenkomparator “Placebo” einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** im Vergleich für:

- ***Schwerwiegende UE*** (RR=0,36; 95%-KI [0,19; 0,70]; p=0,0023),
- ***UE-Rate*** (RR=0,89; 95%-KI [0,80; 0,99]; p=0,0384),
- ***Diplopie*** (RR=0,24; 95%-KI [0,07; 0,79]; p=0,0183),
- ***Kopfschmerzen*** (RR=0,69; 95%-KI [0,47; 0,996]; p=0,0478),
- ***Schwindel*** (RR=0,58; 95%-KI [0,38; 0,89]; p=0,0114),
- ***Übelkeit*** (RR=0,43; 95%-KI [0,24; 0,75]; p=0,0034) und
- ***Vertigo*** (RR=0,21; 95%-KI [0,07; 0,59]; p=0,0032).

Für den Endpunkt „UE-Rate“ ergab sich für die kombinierten Lacosamid und Eslicarbazepin-Daten eine signifikante Heterogenität mit p=0,0347 und mäßig gleichgerichtete Effekte. Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie EP0008 zeigt eine homogene Datenlage mit einem Heterogenitäts-p-Wert von 0,2286 und RR=0,87; 95%-KI [0,78; 0,96]; p=0,0068.

Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin - Sensitivitätsanalyse ohne Studie BIA-2093-201

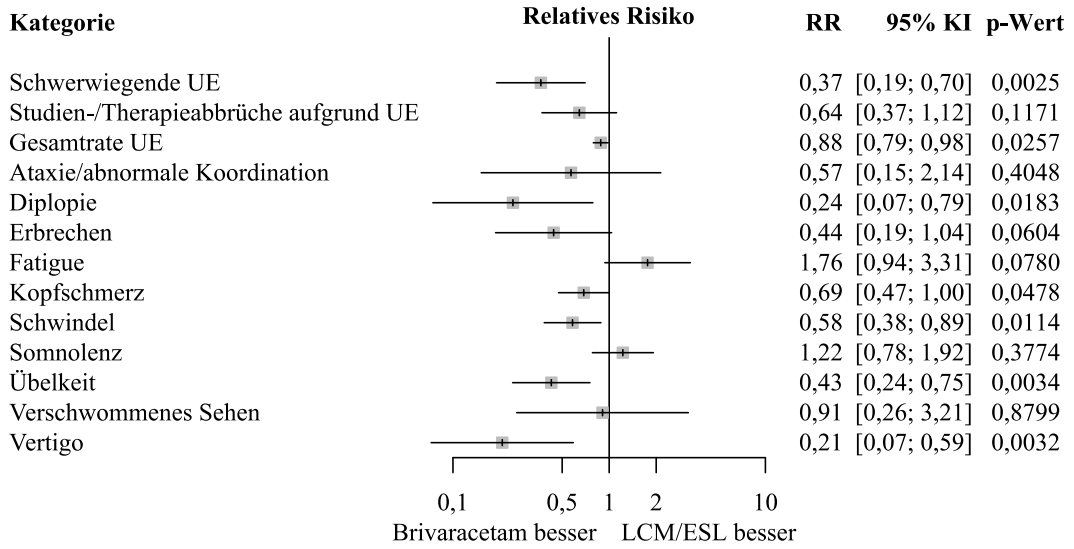


Abbildung 221: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ - ohne Studie BIA-2093-201

In einer Sensitivitätsanalyse ohne die Studie BIA-2093-201 ergab der indirekte Vergleich zwischen Brivaracetam und Eslicarbazepin (Gesamt) bei dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ keine relevanten Abweichungen gegenüber der Analyse inklusive Studie BIA-2093-201. Die Studie weist bezüglich der Verträglichkeit nur zu den Endpunkten „Schwerwiegende UE“, „Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE“ und „UE-Rate“ Daten auf, nicht jedoch für die einzelnen UE, so dass die Sensitivitätsanalyse nur die Resultate zu diesen 3 Endpunkten verändert.

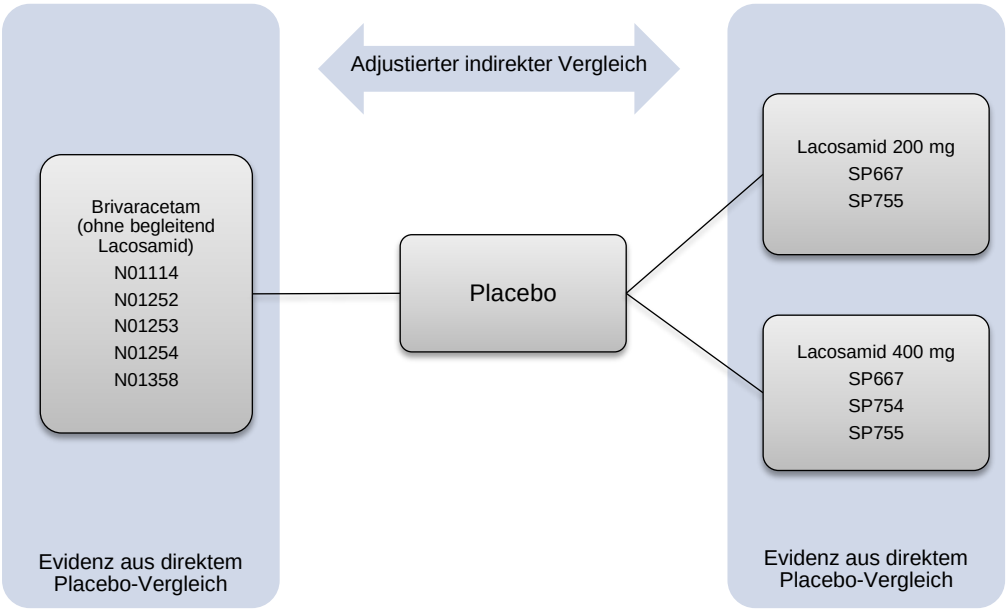
4.3.2.1.3.4 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

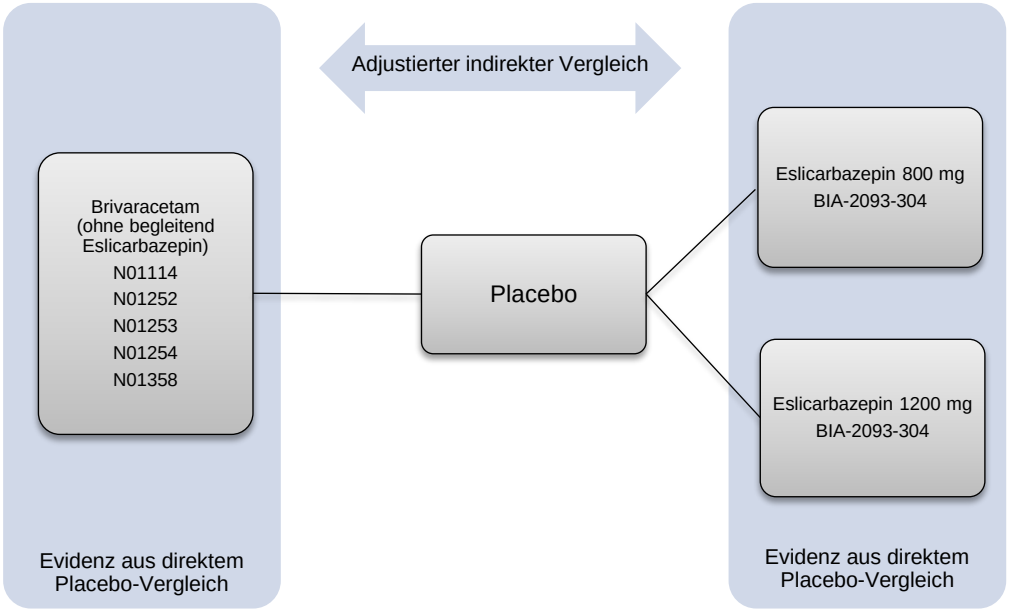
Tabelle 4-194: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Brivaracetam	Lacosamid	Eslicarbazepin	Placebo
5	N01114	●			●
	N01252	●			●
	N01253	●			●
	N01254	●			●
	N01358	●			●
3	SP667		●		●
	SP754		●		●
	SP755		●		●
1	BIA-2093-304			●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



(A)



(B)

Abbildung 222: Netzwerkstruktur der indirekten Vergleiche Brivaracetam versus Lacosamid (A) und Brivaracetam versus Eslicarbazepin (B) für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31

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

Tabelle 4-195: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31

Studie	Operationalisierung
SP667	QOLIE-31 (Version 1) ist ein validierter Fragebogen bestehend aus 31 Fragen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Erwachsenen (≥18 Jahre) mit Epilepsie. Alle Fragen sind auf einer Likert-Skala zu beantworten, dessen Ergebnisse in folgende 7 Subscores einfließen: - Kognitive Funktion (Cognitive Function) - Emotionales Wohlergehen (Emotional Well-Being) - Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion (Daily Activities/Social Function) - Energie/Erschöpfung (Energy/Fatigue) - Anfallsbezogene Sorgen und Ängste (Seizure Worry) - Effekte der Medikation (Medication Effects) - Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität (Overall QoL) In den Brivaracetam-Studien wurde zusätzlich das Einzelitem - Gesundheitsstatus (Health Status) analysiert, das somit auch für den indirekten Vergleich ausgewertet wird. In jeder dieser Subscores wird ein Wert auf einer Skala von 0 bis 100 berechnet, wobei ein höherer Wert für ein besseres Wohlbefinden steht. Durch ein gewichtetes Mittel aus den 7 Subscores wird zudem ein Gesamtscore gebildet. <u>Statistische Analyse:</u> Für den Gesamtscore und für jeden Subscore wird basierend auf der FAS-Population (Anzahl der Patienten in den Populationen siehe nachfolgenden Text sowie Anhang 4-E) für die Behandlungsarme Lacosamid und Placebo die mittlere Veränderung zwischen Baseline und letzter Visite der Erhaltungsphase berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wird durch die standardisierte Mittelwertdifferenz, anhand Hedges’g, inklusive 95%-KI berechnet.
SP754	siehe SP667
SP755	siehe SP667
BIA-2093-304	siehe SP667. In der Publikation Sperling et al., 2015 liegt nur die Information zum Gesamtscore vor, nicht für die Subscores. Des Weiteren werden auch nur die Resultate der 800 mg/Tag und der 1200 mg/Tag Dosierung dargestellt, nicht aber von den zusammengenommenen Dosierungen. Die Resultate für die zusammengenommenen Dosierungen wurden näherungsweise geschätzt.
KI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis Set; QOLIE: Quality of Life in Epilepsy Inventory	

Die FAS Population in den Studien der Vergleichswirkstoffe für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ weicht von der FAS Population für die Wirksamkeitsendpunkte „Anfallsfreiheit“ und „50%-Responder-Rate“ ab. Dies begründet sich dadurch, dass nicht alle Studienteilnehmer die Erhaltungsphase erreichten oder aus sonstigen Gründen kein ausreichend ausgefüllter Fragebogen vorlag. Für diese Patienten konnte dann die für die vorliegende Zusatznutzenbewertung relevante Veränderung im Vergleich zu Baseline nicht bestimmt werden.

Für die Studie SP667 wurden 60 Patienten im Behandlungsarm 200 mg/Tag Lacosamid für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ berücksichtigt, im Vergleich zu 107 Patienten für die Wirksamkeitsendpunkte. Im Behandlungsarm 400 mg/Tag Lacosamid wurden die Daten von 60 Patienten (im Vergleich zu 107 Patienten für die Wirksamkeitsendpunkte) ausgewertet, für Lacosamid (Gesamt) 120 Patienten (gegenüber 214 Patienten) und für Placebo 56 (gegenüber 96 Patienten). Für die Studie SP754 konnten für 400 mg/Tag Lacosamid (identisch mit Lacosamid Gesamt) 171 (gegenüber 201 Patienten) Patienten berücksichtigt werden, für Placebo waren es 97 Patienten im Vergleich zu 104 bei den Wirksamkeitsendpunkten. Bei der Studie SP755 wurden die Daten von 152 Patienten (gegenüber 160 Patienten) für 200 mg/Tag Lacosamid, 146 Patienten (gegenüber 158 Patienten) für 400 mg/Tag Lacosamid, 298 Patienten (gegenüber 318 Patienten) für Lacosamid (Gesamt) und 152 Patienten (gegenüber 159 Patienten) für Placebo ausgewertet.

Insgesamt ist festzustellen, dass bei der Studie SP667 viele Fragebögen nicht vorlagen. Dies lag in einer studienspezifischen Ursache begründet, da für diese Studie nur Patienten in Großbritannien und den USA den (englischsprachigen) Fragebogen ausgefüllt haben.

Die Analyse-Population für die Studie BIA-2093-304 ist unklar, da in der Publikation nicht die Anzahlen der auswertbaren Patienten angegeben sind, weshalb die Patientenzahlen der gesamten Studienpopulation verwendet wurden. Für 800 mg/Tag Eslicarbazepin wurden 215 Patienten angenommen (gegenüber 200 bei den Wirksamkeitsendpunkten), für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin 205 Patienten (gegenüber 184 Patienten), für Eslicarbazepin (Gesamt) 420 Patienten (gegenüber 384 Patienten) und für den Placebo-Arm 220 Patienten (im Vergleich zu 212 Patienten).

Es ergeben sich also für Eslicarbazepin vermutlich zu niedrige Standardfehler, so dass im Falle einer fehlenden Signifikanz im indirekten Vergleich auch im realistischeren Fall eines größeren Standardfehlers keine Signifikanz zu erwarten ist. Insofern führt diese Analyse zu konservativen Resultaten, da die Eslicarbazepin-Daten leicht bessere Werte aufweisen als die Brivaracetam-Daten.

Für Eslicarbazepin wurden die QOLIE-31 Resultate der 800 mg/Tag und der 1200 mg/Tag Dosierung dargestellt, nicht aber von den zusammengenommenen Dosierungen. Die Resultate für die zusammengenommenen Dosierungen wurden näherungsweise geschätzt, indem die kleinere der beiden Standardabweichungen (800 mg und 1200 mg) als die Standardabweichung der zusammengenommenen Dosierungen angenommen wurde (IQWiG, 2015b). Der Mittelwert der 800 mg/Tag- und 1200 mg/Tag-Gruppe kann durch die Gewichtung mit den geschätzten Patientenzahlen berechnet werden.

Die Operationalisierung des Endpunktes für die Brivaracetam-Studien ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 beschrieben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-196: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SP667	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP754	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SP755	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIA-2093-304	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2.2 beschrieben, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle eingeschlossenen Studien zu Lacosamid und zur Eslicarbazepin-Studie BIA-2093-304 als niedrig angesehen. Da studienübergreifend ein doppelblindes Design gewählt wurde, war die Verblindung der Endpunkterheber jeweils gewährleistet. Der Fragebogen QOLIE-31 wurden bei den Lacosamid-Studien innerhalb des Full Analysis Set ausgewertet, womit das ITT-Prinzip für diesen Endpunkt als adäquat umgesetzt erscheint. Zudem liegen für die Lacosamid-Studien alle Originalresultate aus den klinischen Studienberichten vor.

Es ergeben sich zwei Besonderheiten, auf die hingewiesen werden soll: Zum einen wurde in der Studie SP667 der englische Fragebogen aus sprachlichen Gründen nur in Großbritannien und den USA ausgefüllt. Zum anderen ist in der Publikation zur Studie BIA-2093-304 die Anzahl auswertbarer Patienten für diesen Endpunkt nicht angegeben.

Für die letztere Studie konnte als ein konservativer Ansatz die Anzahl aller randomisierter Patienten gewählt werden, während für SP667 aufgrund der „Missing at Random“ Gegebenheit (nicht aber „Missing Completely at Random“) keine systematischen Verzerrungen im Vergleich zwischen Lacosamid und Placebo zu erwarten sind.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand des Fragebogens QOLIE-31 als niedrig eingestuft.

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

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse der einzelnen Studien für den Endpunkt QOLIE-31 nachfolgend zusammen mit den jeweiligen Meta-Analysen dargestellt und beschrieben.

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.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden alle verfügbaren Daten in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossen. Einige der zugelassenen Dosierungen der Vergleichswirkstoffe werden nicht in allen für die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersucht. Studien, die eine gegebene Dosierung nicht untersuchten, werden in den entsprechenden Ergebnisdarstellungen nicht aufgeführt. Das Design der in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Vergleichswirkstoff-Studien ist in den Tabelle 4-61, Tabelle 4-62, Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64 dargestellt.

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen Brivaracetam und den Vergleichswirkstoffen vor. Die Zusatznutzenbewertung von Brivaracetam wird anhand eines adjustierten indirekten Vergleiches über den Brückenkomparator “Placebo” durchgeführt. Eine Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen, oder innerhalb eines indirekten Vergleiches mit komplexer Netzwerkstruktur entfällt daher.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des validierten Fragebogens QOLIE-31, wurde nicht oder nicht vollständig in allen in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Studien erhoben bzw. in den entsprechenden Publikationen beschrieben. Studien, für die keine Ergebnisse für einen Subscore vorliegen, werden in der Beschreibung der Ergebnisse nicht erwähnt (Studie N01193 für Brivaracetam, Studie EP0008 für Lacosamid und alle Studien für Eslicarbazepin außer BIA-2093-304).

Die Subscores des Fragebogens QOLIE-31 sind generell nur für Brivaracetam und Lacosamid verfügbar. Für Eslicarbazepin werden in den Publikationen keine entsprechenden Informationen gegeben.

In der Beschreibung der indirekten Vergleiche zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird vereinfachend nur von einer Datenerhebung anhand des QOLIE-31 gesprochen, obwohl die Ergebnisse zu Brivaracetam anhand des Fragebogens QOLIE-31-P erhoben wurden. Beide Fragebögen sind für die in der vorliegenden Zusatznutzenbewertung durchgeführten Analysen äquivalent, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Ergebnisse aus direkten Vergleichen (Vergleichswirkstoff vs. Placebo)

Die Studien zu den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin schließen äquivalente Patientenpopulationen ein und erheben die Parameter des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand vergleichbarer Operationalisierungen, siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1 und Tabelle 4-195. Die Ergebnisse lassen sich daher nach medizinischen und methodischen Gesichtspunkten für beide Vergleichswirkstoffe durch Meta-Analysen zusammenfassend beschreiben. Unter Berücksichtigung der Studienpopulationen und der zugrundeliegenden Baseline-Charakteristika ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gegeben, siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1. Für regionale Effekte durch die Untersuchung einer nicht rein europäischen Population siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.5.

Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“

Ergebnisse aus Lacosamid-Studien

Tabelle 4-197: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	61 | 56,3 (15,5) | 0 (12,7)	56 | 60,6 (15,5) | 0,9 (10,4)	-0,08 [-0,44; 0,29]; 0,6787
SP755	152 | 54,3 (16,7) | 2,7 (12,5)	152 | 57,5 (15,5) | 1,7 (11,3)	0,08 [-0,14; 0,31]; 0,4657
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,04 [-0,15; 0,23]; 0,6878	I^2=0%	p=0,4614
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

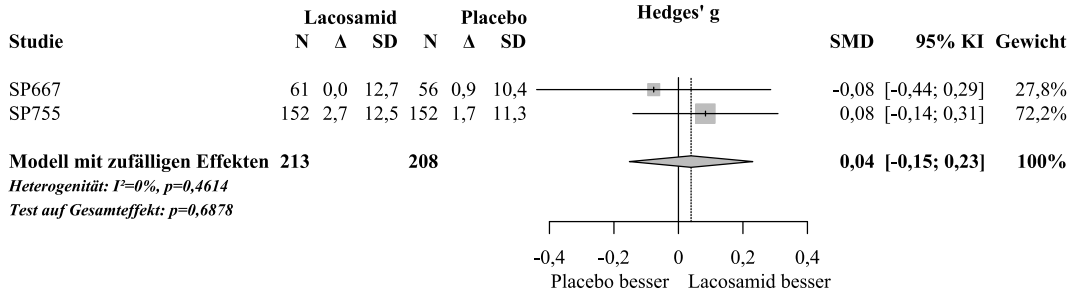


Abbildung 223: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme numerisch höhere Differenzen der Gesamtscores ermittelt wurden als für Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 200 mg/Tag Lacosamid erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-198: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges’ g [95% KI]; p-Wert
SP667	59 | 54,4 (16,2) | 3,1 (11,9)	56 | 60,6 (15,5) | 0,9 (10,4)	0,20 [-0,17; 0,56]; 0,2966
SP754	171 | 55,2 (16,6) | 0,1 (15,1)	97 | 56,7 (15,2) | 1,7 (12,7)	-0,11 [-0,36; 0,14]; 0,3798
SP755	146 | 54,3 (14,6) | 2,5 (13,3)	152 | 57,5 (15,5) | 1,7 (11,3)	0,06 [-0,16; 0,29]; 0,5763
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,02 [-0,14; 0,18]; 0,7844	I²=4,7%	p=0,3501
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

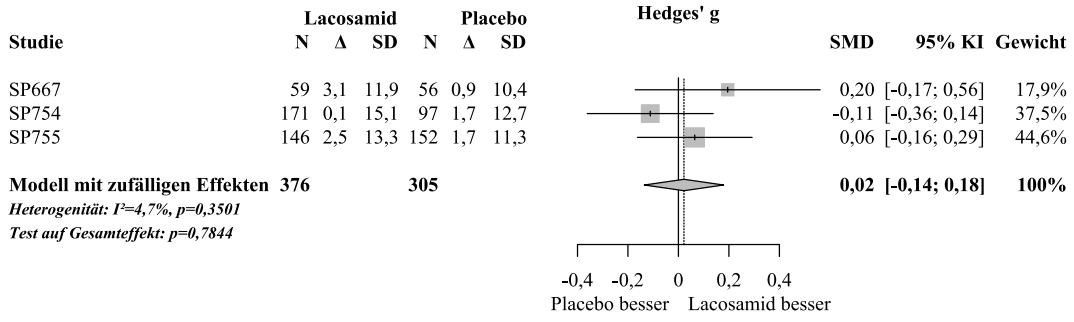


Abbildung 224: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme numerisch höhere Differenzen der Gesamtscores ermittelt wurden als für Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 400 mg/Tag Lacosamid erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-199: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	120 | 55,4 (15,8) | 1,5 (12,4)	56 | 60,6 (15,5) | 0,9 (10,4)	0,05 [-0,27; 0,37]; 0,7545
SP754	171 | 55,2 (16,6) | 0,1 (15,1)	97 | 56,7 (15,2) | 1,7 (12,7)	-0,11 [-0,36; 0,14]; 0,3798
SP755	298 | 54,3 (15,7) | 2,6 (12,9)	152 | 57,5 (15,5) | 1,7 (11,3)	0,07 [-0,12; 0,27]; 0,4668
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,01 [-0,13; 0,15]; 0,8696	I^2=0%	p=0,5036
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

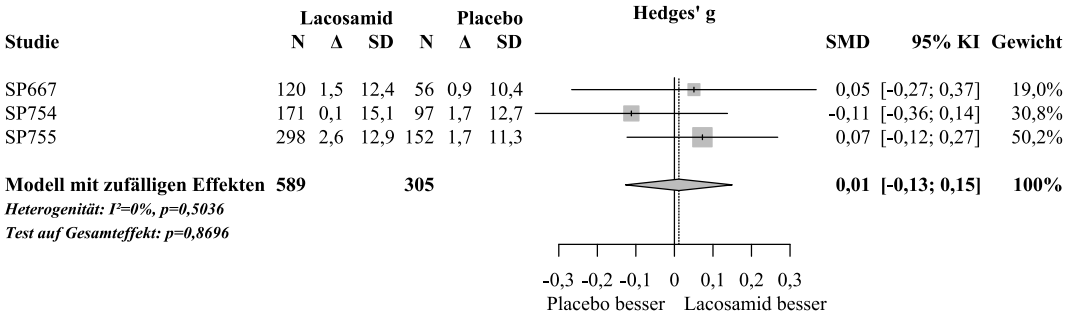


Abbildung 225: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ zeigte eine Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Lacosamid (Gesamt) und Placebo. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf.

Ergebnisse aus Eslicarbazepin-Studien

Tabelle 4-200: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (800 mg)

Studie	Eslicarbazepin N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges' g [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-304	215 | – (–) | 5,35 (23,8)	220 | – (–) | 2,16 (25,4)	0,13 [-0,06; 0,32]; 0,1779
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

Für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ zeigte eine Analyse, dass für Patienten des 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten des Placebo-Armes. Der numerische Unterschied zugunsten von 800 mg/Tag Eslicarbazepin erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-201: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (1200 mg)

Studie	Eslicarbazepin N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges' g [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-304	205 | – (–) | 4,64 (25,7)	220 | – (–) | 2,16 (25,4)	0,10 [-0,09; 0,29]; 0,3184
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

Für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ zeigte eine Analyse, dass für Patienten des 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Armes numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten des Placebo-Armes. Der numerische Unterschied zugunsten von 1200 mg/Tag Eslicarbazepin erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-202: Ergebnisse für Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin (Gesamt)

Studie	Eslicarbazepin N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges' g [95% KI]; p-Wert
BIA-2093-304	420 | – (–) | 5,00 (23,8)	220 | – (–) | 2,16 (25,4)	0,12 [-0,05; 0,28]; 0,1621
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

Für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ Gesamt lagen für den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin keine Werte vor. Aus diesem Grund wurden diese Werte geschätzt über das gewichtete Mittel der Dosen 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag. Als Standardabweichung wurde die kleinere der beiden Standardabweichung dieser Dosen verwendet, da dies einer konservativen Betrachtung entspricht. Die mittlere Differenz ergibt sich aus dem mit den

geschätzten Patientenanzahlen gewichteten Mittelwert der 800mg/Tag und 1200mg/Tag-Gruppe durch die Berechnung

5,35 * 215 / (215+205) + 4,64 * 205 / (215+205) = 5,00.

Die Analyse zeigte, dass für Patienten des Eslicarbazepin (Gesamt)-Armes numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden, als für Patienten des Placebo-Armes. Der numerische Unterschied zugunsten von Eslicarbazepin (Gesamt) erreichte keine statistische Signifikanz, obwohl zugunsten von Eslicarbazepin die Standardabweichung konservativ als klein geschätzt wurde.

Ergebnisse aus Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien

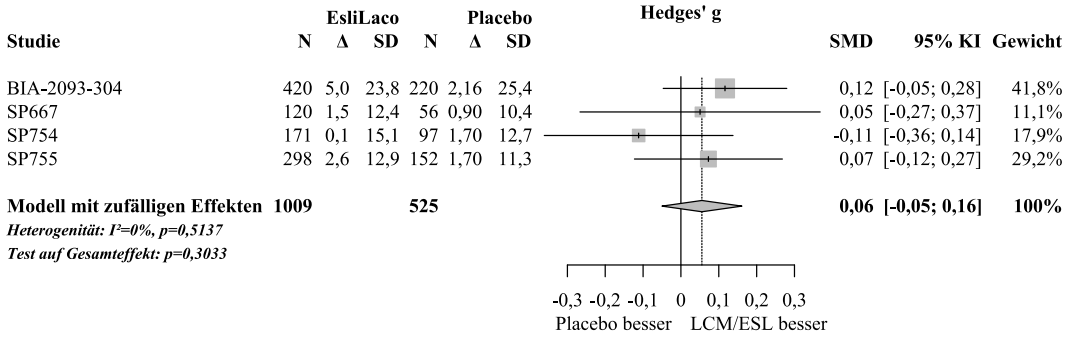


Abbildung 226: Forest-Plot für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ aus RCT; Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) vs. Placebo

Für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ zeigte eine Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Lacosamid und Eslicarbazepin (Gesamt) gegenüber Placebo. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf.

QOLIE-31 Subscore „Kognitive Funktion” (Cognitive Function)

Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	61 | 52,6 (23,1) | 1,2 (17,3)	56 | 62,3 (21,9) | -0,6 (15,2)	0,11 [-0,25; 0,47]; 0,5543
SP755	152 | 54,4 (23,5) | 2,9 (17,1)	152 | 57,9 (22) | 1,6 (16,5)	0,08 [-0,15; 0,30]; 0,5012
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,09 [-0,11; 0,28]; 0,3772	I^2=0%	p=0,8820
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

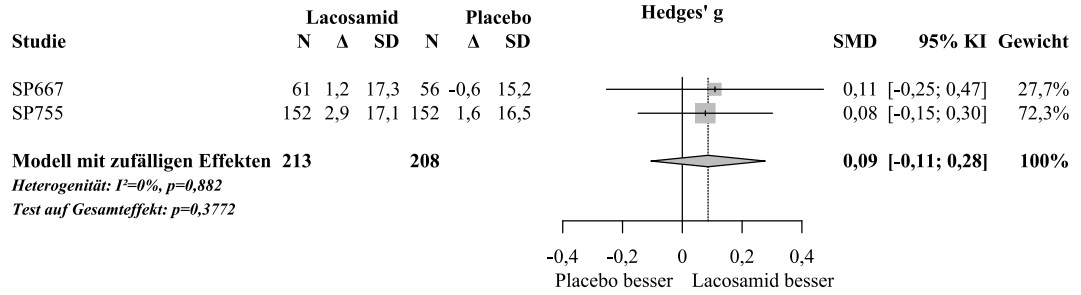


Abbildung 227: Forest-Plot für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Subscore „Kognitive Funktion“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 200 mg/Tag Lacosamid erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges’ g [95% KI]; p-Wert
SP667	60 | 52,4 (22,8) | 2,1 (17,5)	56 | 62,3 (21,9) | -0,6 (15,2)	0,16 [-0,20; 0,53]; 0,3805
SP754	172 | 52,8 (22,9) | -2,3 (19,6)	97 | 56,7 (20,1) | 1,1 (20,3)	-0,17 [-0,42; 0,08]; 0,1794
SP755	146 | 54,2 (21,2) | 3,1 (16,6)	152 | 57,9 (22) | 1,6 (16,5)	0,09 [-0,14; 0,32]; 0,4355
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,01 [-0,19; 0,21]; 0,9202	I²=37%	p=0,2044
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

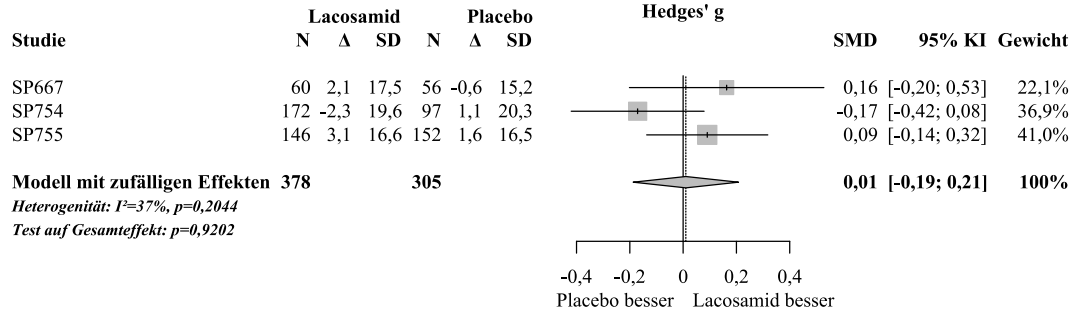


Abbildung 228: Forest-Plot für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Subscore „Kognitive Funktion“ zeigte eine Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen 400 mg/Tag Lacosamid und Placebo. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf.

Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	121 | 52,5 (22,8) | 1,7 (17,3)	56 | 62,3 (21,9) | -0,6 (15,2)	0,14 [-0,18; 0,45]; 0,3958
SP754	172 | 52,8 (22,9) | -2,3 (19,6)	97 | 56,7 (20,1) | 1,1 (20,3)	-0,17 [-0,42; 0,08]; 0,1794
SP755	298 | 54,3 (22,4) | 3 (16,8)	152 | 57,9 (22) | 1,6 (16,5)	0,08 [-0,11; 0,28]; 0,4013
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,01 [-0,17; 0,19]; 0,8900	I^2=37,1%	p=0,2039
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

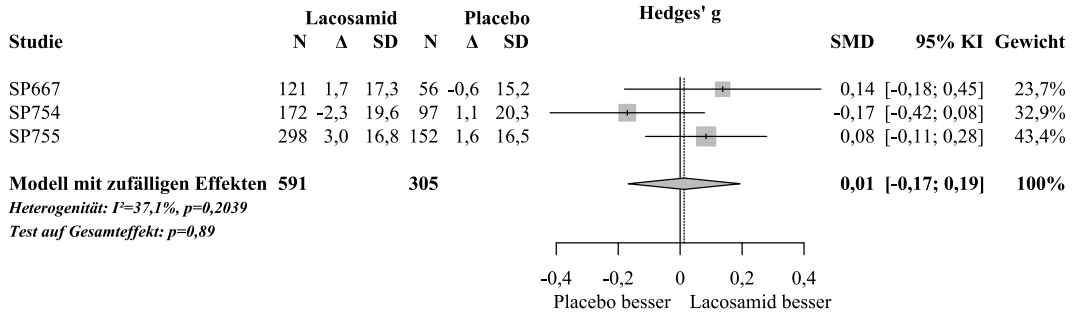


Abbildung 229: Forest-Plot für den Subscore „Kognitive Funktion“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Subscore „Kognitive Funktion“ zeigte eine Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Lacosamid (Gesamt) und Placebo. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf.

QOLIE-31 Subscore „Emotionales Wohlergehen“ (Emotional Well-Being)

Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	61 | 66,7 (19,1) | -5,3 (18,1)	56 | 69 (14,5) | 2,4 (14,1)	-0,47 [-0,84; -0,10]; 0,0125
SP755	152 | 60,2 (18,9) | 1,2 (15,5)	152 | 61,8 (16,4) | 2 (14)	-0,05 [-0,28; 0,17]; 0,6377

Studie	Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges' g [95% KI]; p-Wert
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges' g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	-0,23 [-0,64; 0,17]; 0,2536	I^2=71,9%	p=0,0592
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

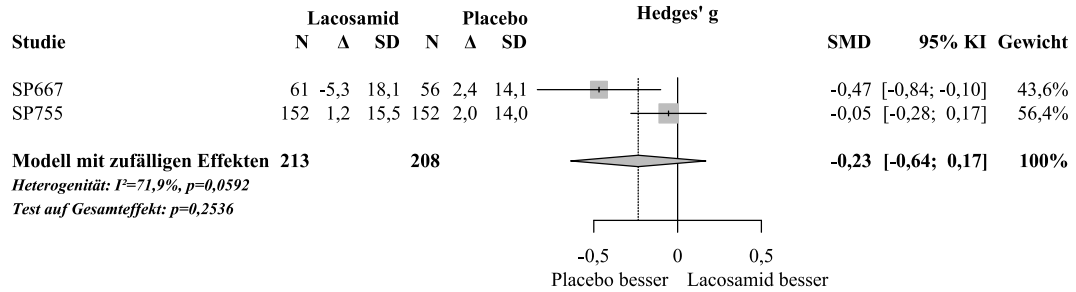


Abbildung 230: Forest-Plot für den Subscore „Emotionales Wohlergehen" aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Subscore „Emotionales Wohlergehen" zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der Placebo-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. Die Meta-Analyse ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2). Da nur 2 Studien vorlagen, konnte kein Prädiktionsintervall berechnet werden. Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Es liegt eine in den Einzelstudien gleichgerichtete Datenlage vor.

Tabelle 4-207: Ergebnisse für den Subscore „Emotionales Wohlergehen" aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges' g [95% KI]; p-Wert
SP667	59 | 64,8 (15,7) | 0,7 (15,6)	56 | 69 (14,5) | 2,4 (14,1)	-0,11 [-0,48; 0,25]; 0,5436
SP754	173 | 65,8 (17,6) | 0,6 (18,3)	97 | 66,1 (18) | 4,5 (15,9)	-0,22 [-0,47; 0,03]; 0,0803
SP755	146 | 58 (16,4) | 1,7 (16)	152 | 61,8 (16,4) | 2 (14)	-0,02 [-0,25; 0,21]; 0,8634
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges' g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	-0,11 [-0,26; 0,04]; 0,1500	I^2=0%	p=0,5001
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

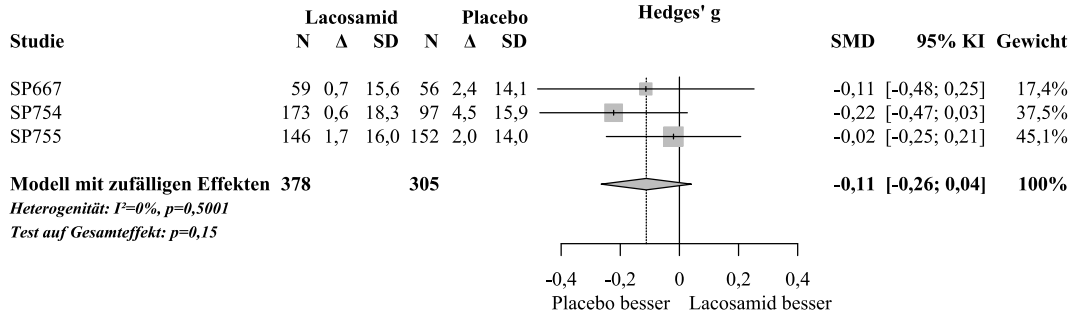


Abbildung 231: Forest-Plot für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der Placebo-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-208: Ergebnisse für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)	Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)	Hedges’ g [95% KI]; p-Wert
SP667	120 | 65,8 (17,4) | -2,4 (17,1)	56 | 69 (14,5) | 2,4 (14,1)	-0,29 [-0,61; 0,02]; 0,0698
SP754	173 | 65,8 (17,6) | 0,6 (18,3)	97 | 66,1 (18) | 4,5 (15,9)	-0,22 [-0,47; 0,03]; 0,0803
SP755	298 | 59,1 (17,7) | 1,5 (15,7)	152 | 61,8 (16,4) | 2 (14)	-0,03 [-0,23; 0,16]; 0,7410
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	-0,15 [-0,31; 0,01]; 0,0626	I²=19,4%	p=0,2894
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

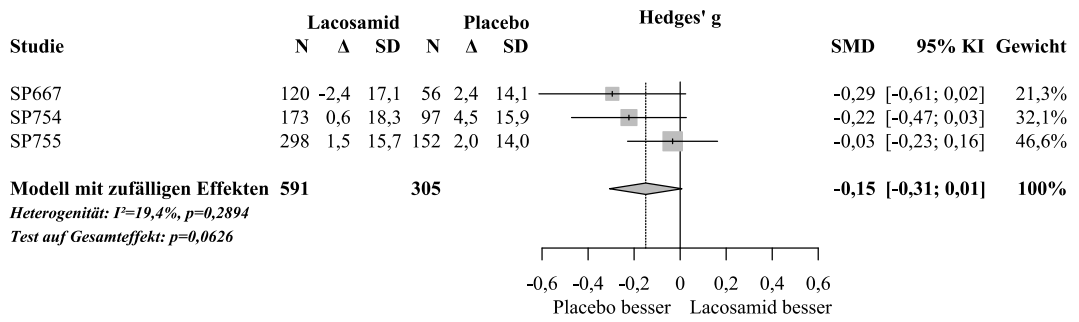


Abbildung 232: Forest-Plot für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ zeigte eine Meta-Analyse der Studien, dass für Patienten der Placebo-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

QOLIE-31 Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ (Daily Activities/Social Function)

Tabelle 4-209: Ergebnisse für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	61 | 52,8 (25) | 1 (24,3)	56 | 54,1 (24,4) | 2 (20,5)	-0,04 [-0,41; 0,32]; 0,8120
SP755	152 | 53,5 (25) | 3,4 (22,8)	152 | 56,9 (23,2) | 1,3 (20)	0,10 [-0,13; 0,32]; 0,3948
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,06 [-0,13; 0,25]; 0,5499	I^2=0%	p=0,5153
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

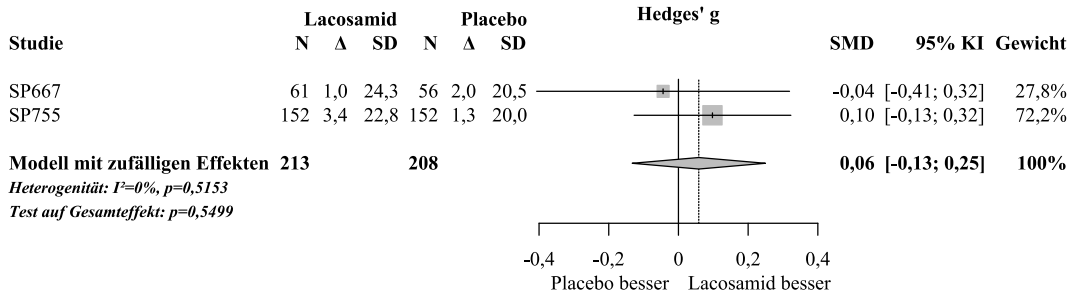


Abbildung 233: Forest-Plot für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 200 mg/Tag Lacosamid erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-210: Ergebnisse für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	59 | 50 (26,5) | 5,1 (19,7)	56 | 54,1 (24,4) | 2 (20,5)	0,15 [-0,21; 0,52]; 0,4121
SP754	173 | 50,4 (27,7) | 1,7 (25,4)	97 | 49,8 (25,5) | 2,8 (23,1)	-0,04 [-0,29; 0,20]; 0,7252
SP755	146 | 54,5 (24,3) | 1,1 (21,5)	152 | 56,9 (23,2) | 1,3 (20)	-0,01 [-0,24; 0,22]; 0,9339
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,01 [-0,15; 0,16]; 0,9440	I^2=0%	p=0,6709
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

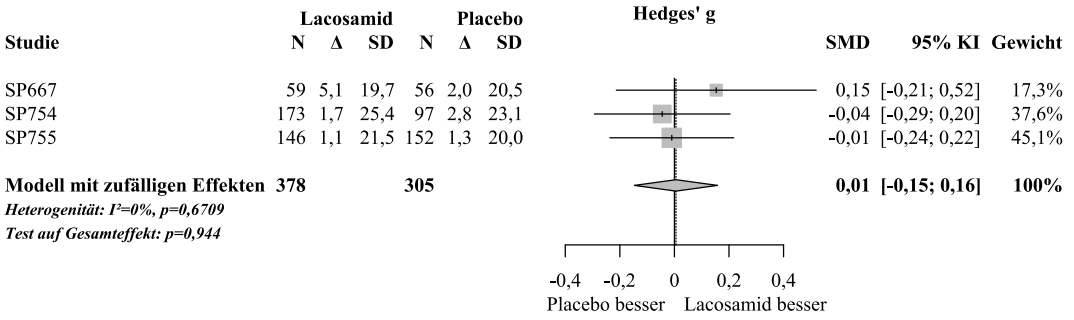


Abbildung 234: Forest-Plot für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ zeigte eine Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen 400 mg/Tag Lacosamid und Placebo. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf.

Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	120 | 51,4 (25,7) | 3 (22,2)	56 | 54,1 (24,4) | 2 (20,5)	0,05 [-0,27; 0,36]; 0,7766
SP754	173 | 50,4 (27,7) | 1,7 (25,4)	97 | 49,8 (25,5) | 2,8 (23,1)	-0,04 [-0,29; 0,20]; 0,7252
SP755	298 | 54 (24,6) | 2,3 (22,2)	152 | 56,9 (23,2) | 1,3 (20)	0,05 [-0,15; 0,24]; 0,6411
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,02 [-0,12; 0,16]; 0,7963	I^2=0%	p=0,8375
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

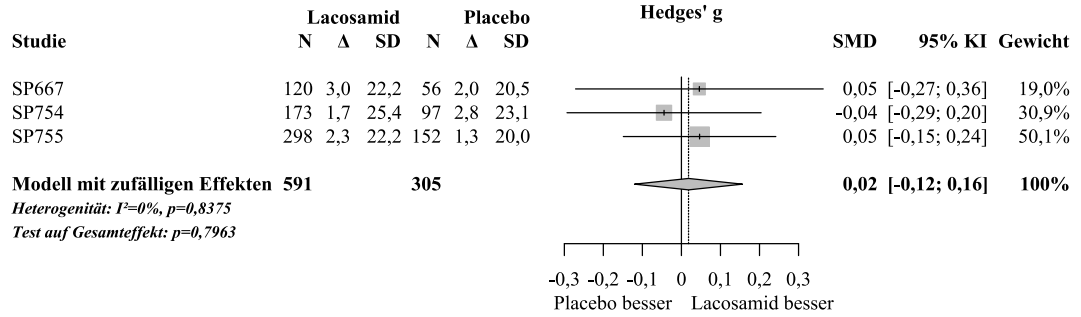


Abbildung 235: Forest-Plot für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Lacosamid (Gesamt) erreichte keine statistische Signifikanz.

QOLIE-31 Subscore „Energie/Erschöpfung“ (Energy/Fatigue)

Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	61 | 50,9 (18,3) | -1 (17,8)	56 | 54,4 (19,8) | 0,1 (15,9)	-0,06 [-0,43; 0,30]; 0,7271
SP755	152 | 51,3 (19,7) | 0,3 (19,2)	152 | 56,3 (18,8) | 0,4 (16,2)	-0,01 [-0,23; 0,22]; 0,9610
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	-0,02 [-0,21; 0,17]; 0,8217	I²=0%	p=0,7865
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

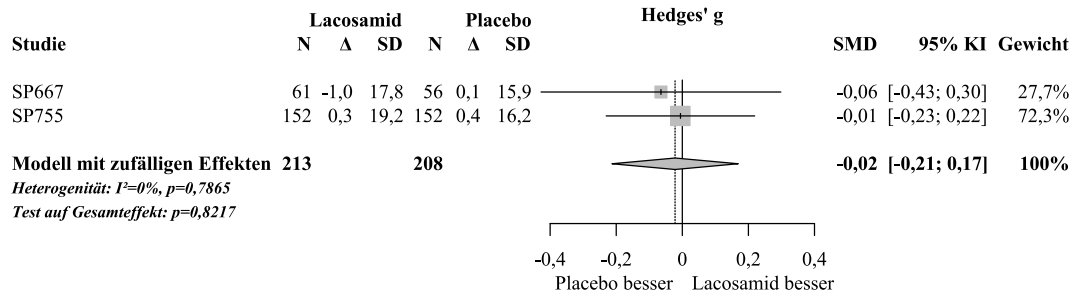


Abbildung 236: Forest-Plot für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der Placebo-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	59 | 48,5 (19,8) | 2,3 (15,9)	56 | 54,4 (19,8) | 0,1 (15,9)	0,14 [-0,23; 0,50]; 0,4618
SP754	173 | 51,1 (21,2) | -0,8 (22,1)	97 | 55,3 (17,6) | -1,4 (18)	0,03 [-0,22; 0,28]; 0,8200
SP755	146 | 51,7 (17) | 2,4 (16,9)	152 | 56,3 (18,8) | 0,4 (16,2)	0,12 [-0,11; 0,35]; 0,2986
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,09 [-0,06; 0,24]; 0,2528	I^2=0%	p=0,8328
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

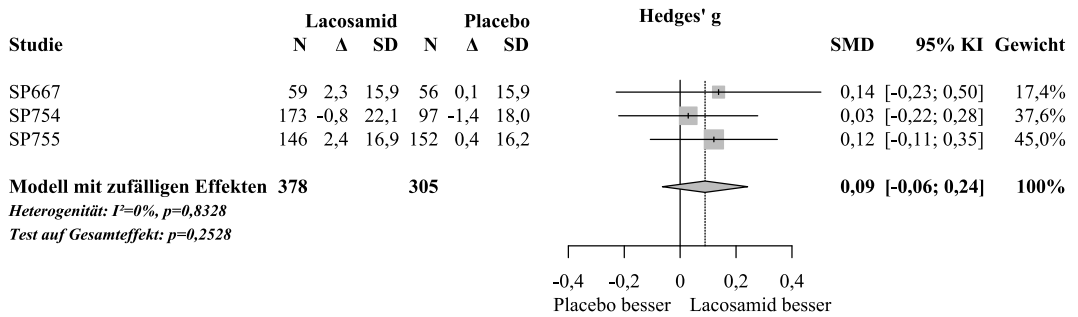


Abbildung 237: Forest-Plot für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 400 mg/Tag Lacosamid erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	120 | 49,7 (19) | 0,6 (16,9)	56 | 54,4 (19,8) | 0,1 (15,9)	0,03 [-0,29; 0,35]; 0,8529
SP754	173 | 51,1 (21,2) | -0,8 (22,1)	97 | 55,3 (17,6) | -1,4 (18)	0,03 [-0,22; 0,28]; 0,8200
SP755	298 | 51,5 (18,4) | 1,3 (18,1)	152 | 56,3 (18,8) | 0,4 (16,2)	0,05 [-0,14; 0,25]; 0,6062
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,04 [-0,10; 0,18]; 0,5672	I^2=0%	p=0,9878
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

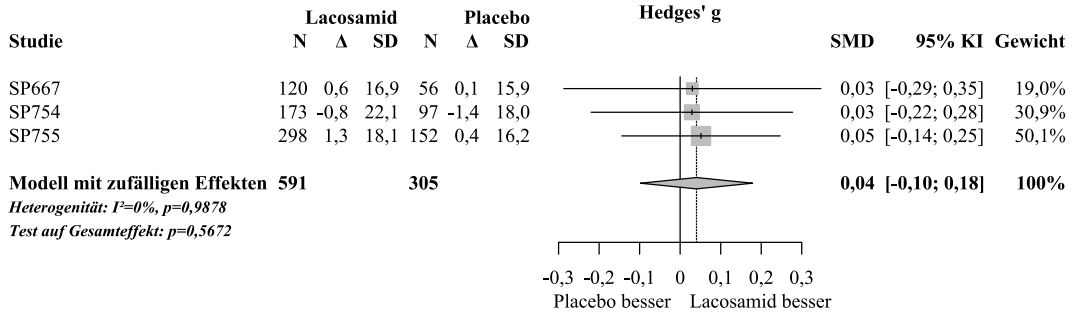


Abbildung 238: Forest-Plot für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Lacosamid (Gesamt) erreichte keine statistische Signifikanz.

QOLIE-31 Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ (Seizure Worry)

Tabelle 4-215: Ergebnisse für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	61 | 54,7 (26,6) | 4,1 (23)	56 | 52,4 (27) | 3,6 (19,4)	0,02 [-0,34; 0,39]; 0,9000
SP755	152 | 44,6 (28,3) | 7,2 (21,2)	152 | 50,6 (28,1) | 3,4 (19,3)	0,19 [-0,04; 0,41]; 0,1038
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,14 [-0,05; 0,33]; 0,1476	I^2=0%	p=0,4524
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

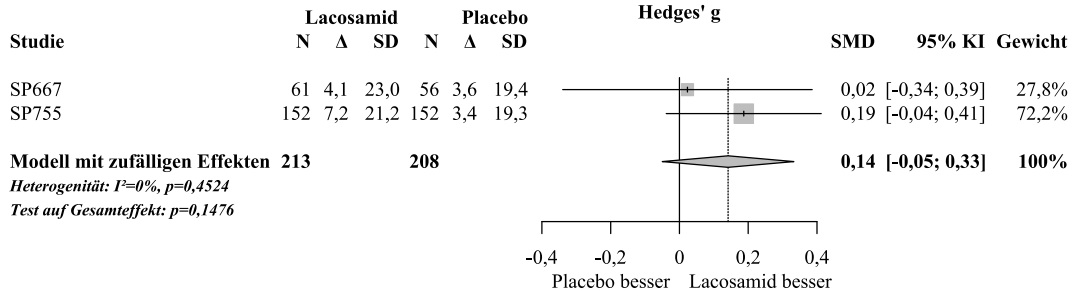


Abbildung 239: Forest-Plot für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 200 mg/Tag Lacosamid erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-216: Ergebnisse für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	60 | 48,1 (27,2) | 9 (26,5)	56 | 52,4 (27) | 3,6 (19,4)	0,23 [-0,14; 0,60]; 0,2178
SP754	173 | 50,1 (27,1) | 4,9 (25,3)	97 | 49,7 (27,8) | 2,3 (20,2)	0,11 [-0,14; 0,36]; 0,3868
SP755	146 | 48,4 (24,9) | 6,4 (22,4)	152 | 50,6 (28,1) | 3,4 (19,3)	0,14 [-0,08; 0,37]; 0,2167
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,15 [-0,01; 0,30]; 0,0610	I²=0%	p=0,8678
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

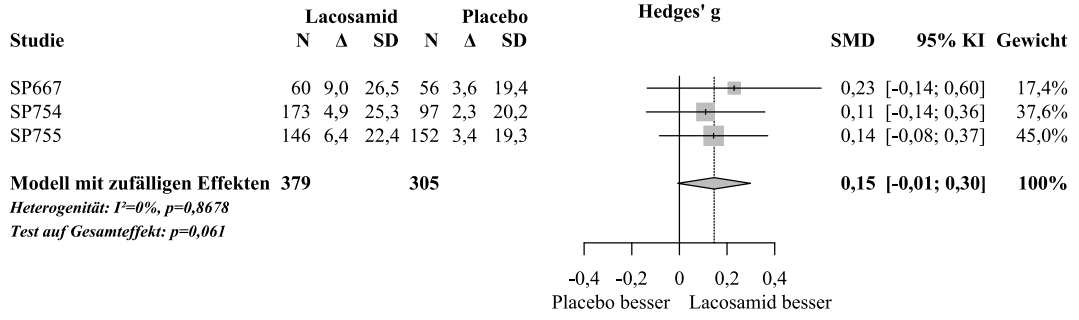


Abbildung 240: Forest-Plot für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 400 mg/Tag Lacosamid erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-217: Ergebnisse für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	121 | 51,4 (27) | 6,5 (24,8)	56 | 52,4 (27) | 3,6 (19,4)	0,12 [-0,19; 0,44]; 0,4424
SP754	173 | 50,1 (27,1) | 4,9 (25,3)	97 | 49,7 (27,8) | 2,3 (20,2)	0,11 [-0,14; 0,36]; 0,3868
SP755	298 | 46,4 (26,8) | 6,8 (21,8)	152 | 50,6 (28,1) | 3,4 (19,3)	0,16 [-0,03; 0,36]; 0,1052
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,14 [0,00; 0,28]; 0,0497	I^2=0%	p=0,9452
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

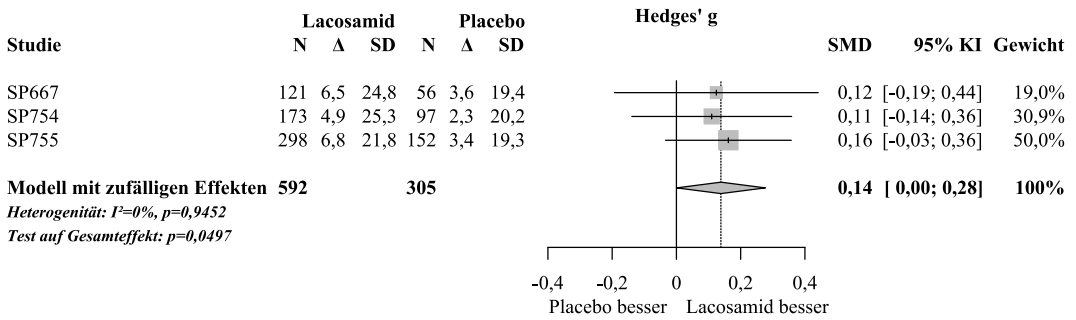


Abbildung 241: Forest-Plot für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lacosamid.

QOLIE-31 Subscore „Effekte der Medikation“ (Medication Effects)

Tabelle 4-218: Ergebnisse für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	61 | 59,2 (27,1) | -1,8 (28,3)	56 | 58,1 (23,4) | 1,6 (23,9)	-0,13 [-0,49; 0,23]; 0,4880
SP755	152 | 53,2 (26,8) | 1,8 (28,5)	152 | 54,7 (29) | 3,3 (26,6)	-0,05 [-0,28; 0,17]; 0,6361
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	-0,07 [-0,27; 0,12]; 0,4429	I^2=0%	p=0,7334
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

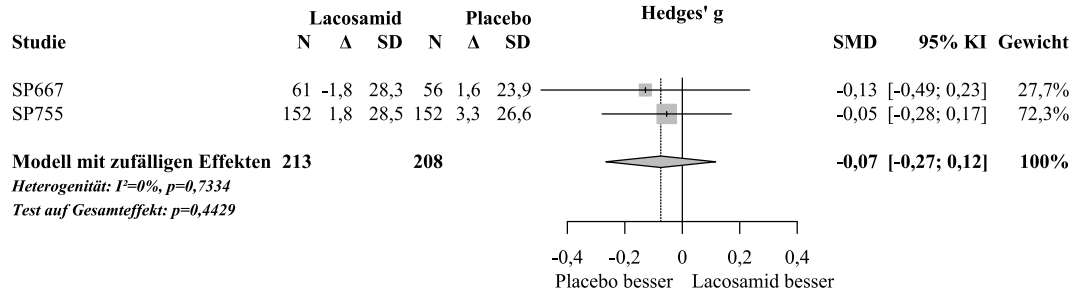


Abbildung 242: Forest-Plot für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Subscore „Effekte der Medikation“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der Placebo-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	59 | 64,5 (27,9) | -7 (28,8)	56 | 58,1 (23,4) | 1,6 (23,9)	-0,32 [-0,69; 0,05]; 0,0864
SP754	172 | 57,4 (26,1) | -6,5 (28,5)	97 | 56,7 (27) | 2,1 (24,4)	-0,32 [-0,57; -0,07]; 0,0132
SP755	146 | 55,9 (28,7) | -1 (24,5)	152 | 54,7 (29) | 3,3 (26,6)	-0,17 [-0,40; 0,06]; 0,1488
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	-0,25 [-0,40; -0,10]; 0,0014	I^2=0%	p=0,6307
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

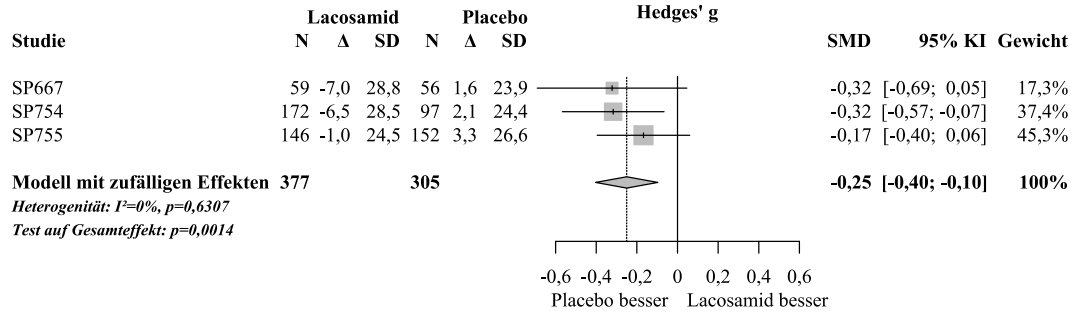


Abbildung 243: Forest-Plot für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Subscore „Effekte der Medikation“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der Placebo-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo.

Tabelle 4-220: Ergebnisse für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	120 | 61,8 (27,5) | -4,4 (28,5)	56 | 58,1 (23,4) | 1,6 (23,9)	-0,22 [-0,54; 0,10]; 0,1748
SP754	172 | 57,4 (26,1) | -6,5 (28,5)	97 | 56,7 (27) | 2,1 (24,4)	-0,32 [-0,57; -0,07]; 0,0132
SP755	298 | 54,5 (27,8) | 0,4 (26,6)	152 | 54,7 (29) | 3,3 (26,6)	-0,11 [-0,30; 0,09]; 0,2752
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	-0,19 [-0,33; -0,06]; 0,0062	I^2=0%	p=0,4328
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

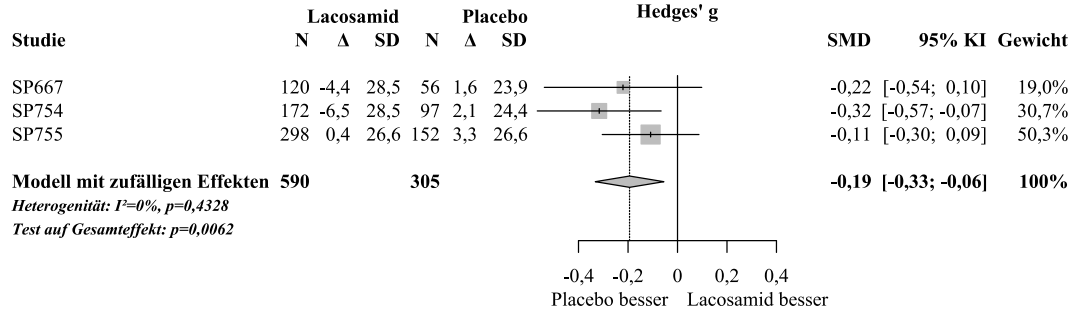


Abbildung 244: Forest-Plot für den Subscore „Effekte der Medikation“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Subscore „Effekte der Medikation“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der Placebo-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo.

QOLIE-31 Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (Overall QoL)

Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	61 | 62,4 (15,2) | 0,8 (17,1)	56 | 68,8 (16) | -0,8 (13,4)	0,10 [-0,26; 0,47]; 0,5783
SP755	152 | 57,5 (17,7) | 2,2 (15,4)	153 | 58,9 (15,9) | 2,3 (16,8)	-0,01 [-0,23; 0,22]; 0,9569
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,02 [-0,17; 0,21]; 0,8054	I^2=0%	p=0,6162
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

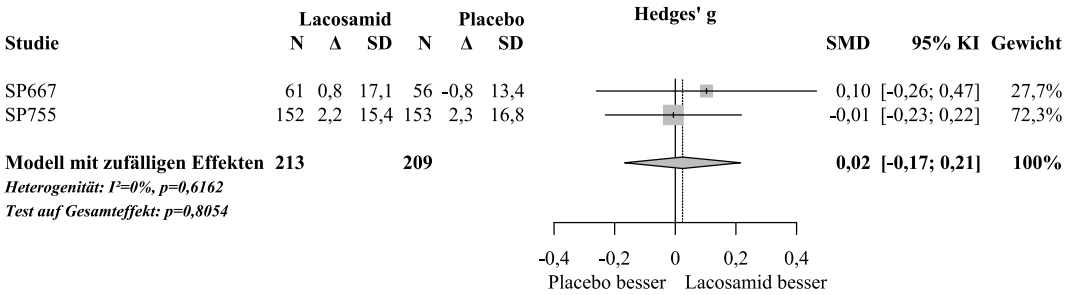


Abbildung 245: Forest-Plot für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 200 mg/Tag Lacosamid erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	60 | 61,3 (15,4) | 2,8 (15,8)	56 | 68,8 (16) | -0,8 (13,4)	0,24 [-0,12; 0,61]; 0,1918
SP754	173 | 61,2 (19,3) | 2,8 (21,6)	97 | 62,2 (17,3) | 0,4 (19)	0,12 [-0,13; 0,36]; 0,3626
SP755	146 | 55,7 (16,3) | 3,3 (17,6)	153 | 58,9 (15,9) | 2,3 (16,8)	0,06 [-0,17; 0,28]; 0,6162
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,11 [-0,04; 0,26]; 0,1504	I^2=0%	p=0,6994
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

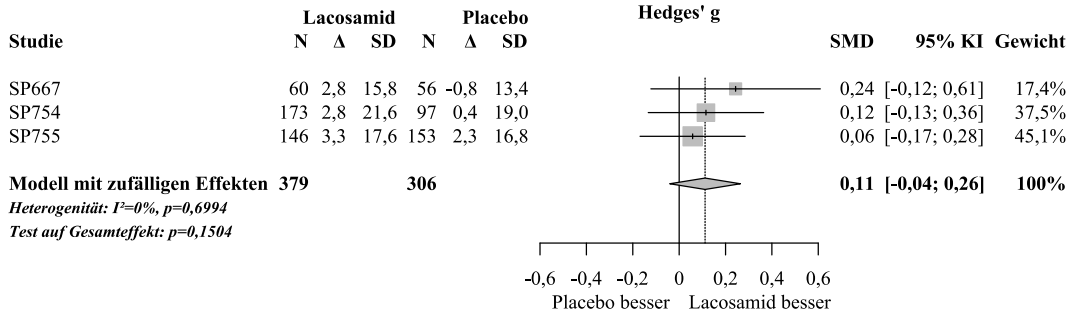


Abbildung 246: Forest-Plot für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 400 mg/Tag Lacosamid erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-223: Ergebnisse für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	121 | 61,9 (15,2) | 1,8 (16,5)	56 | 68,8 (16) | -0,8 (13,4)	0,17 [-0,15; 0,48]; 0,3050
SP754	173 | 61,2 (19,3) | 2,8 (21,6)	97 | 62,2 (17,3) | 0,4 (19)	0,12 [-0,13; 0,36]; 0,3626
SP755	298 | 56,6 (17) | 2,7 (16,5)	153 | 58,9 (15,9) | 2,3 (16,8)	0,02 [-0,17; 0,22]; 0,8089
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,08 [-0,06; 0,22]; 0,2612	I^2=0%	p=0,7127
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

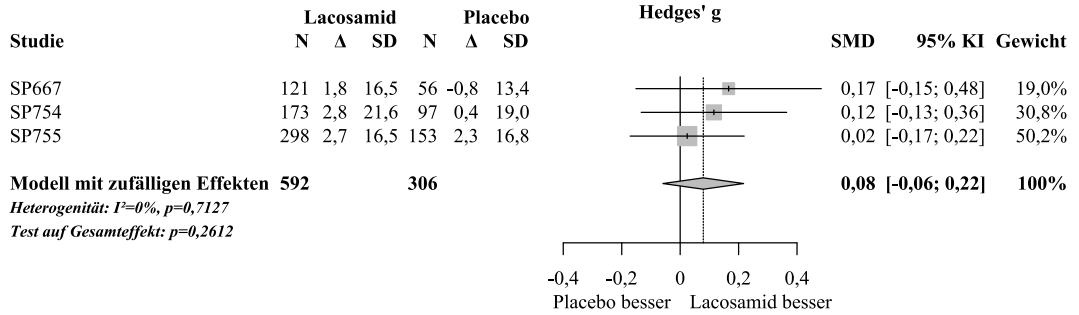


Abbildung 247: Forest-Plot für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der Lacosamid (Gesamt)-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Lacosamid (Gesamt) erreichte keine statistische Signifikanz.

QOLIE-31 Item „Gesundheitsstatus“ (Health Status)

Tabelle 4-224: Ergebnisse für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (200 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	60 | 58 (19) | 5,9 (20,3)	55 | 63,3 (19,3) | 1,1 (18,1)	0,25 [-0,12; 0,61]; 0,1870
SP755	151 | 56 (20,5) | 2,4 (19,9)	153 | 56,7 (19,7) | 2,6 (17,8)	-0,01 [-0,24; 0,21]; 0,9266
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	0,08 [-0,16; 0,31]; 0,5335	I²=27,4%	p=0,2406
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

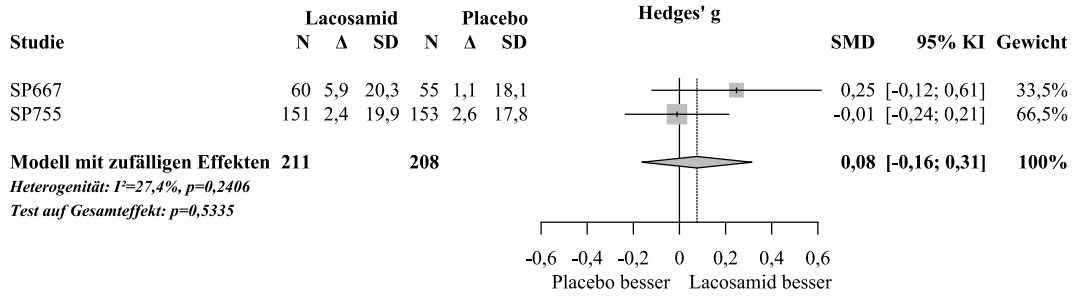


Abbildung 248: Forest-Plot für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT; 200 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für das Item „Gesundheitsstatus“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der 200 mg/Tag Lacosamid-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der Placebo-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von 200 mg/Tag Lacosamid erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-225: Ergebnisse für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (400 mg)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	58 | 65,2 (17,8) | -1,6 (21,2)	55 | 63,3 (19,3) | 1,1 (18,1)	-0,14 [-0,51; 0,23]; 0,4712
SP754	170 | 62,7 (20,1) | 0 (20,6)	94 | 58,7 (22,3) | 2,7 (23,2)	-0,12 [-0,38; 0,13]; 0,3317
SP755	146 | 51,5 (19,1) | 3,9 (19)	153 | 56,7 (19,7) | 2,6 (17,8)	0,07 [-0,16; 0,30]; 0,5425
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	-0,04 [-0,19; 0,12]; 0,6327	I^2=0%	p=0,4484
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

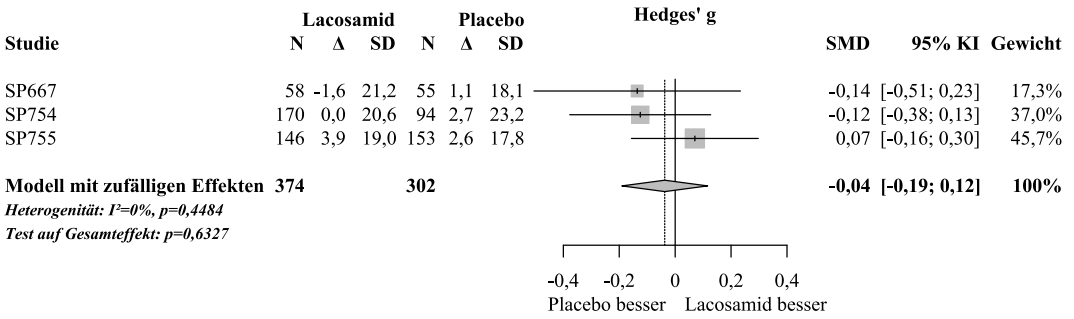


Abbildung 249: Forest-Plot für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT; 400 mg/Tag Lacosamid vs. Placebo

Für das Item „Gesundheitsstatus“ zeigte eine Meta-Analyse, dass für Patienten der Placebo-Arme numerisch höhere Differenzen der Skalenwerte ermittelt wurden als für Patienten der 400 mg/Tag Lacosamid-Arme. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf. Der numerische Unterschied zugunsten von Placebo erreichte keine statistische Signifikanz.

Tabelle 4-226: Ergebnisse für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT mit dem Vergleichswirkstoff Lacosamid (Gesamt)

Studie	**Lacosamid N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Placebo N | BL (SD) | Δ (SD)**	**Hedges’ g [95% KI]; p-Wert**
SP667	118 | 61,5 (18,7) | 2,2 (21)	55 | 63,3 (19,3) | 1,1 (18,1)	0,05 [-0,27; 0,37]; 0,7390
SP754	170 | 62,7 (20,1) | 0 (20,6)	94 | 58,7 (22,3) | 2,7 (23,2)	-0,12 [-0,38; 0,13]; 0,3317
SP755	297 | 53,8 (19,9) | 3,1 (19,4)	153 | 56,7 (19,7) | 2,6 (17,8)	0,03 [-0,17; 0,22]; 0,7904
Meta-Analyse			
Vergleichswirkstoff	*Hedges’ g [95% KI]; p-Wert*	*Heterogenität*	*Heterogenitäts-p-Wert*
Lacosamid	-0,01 [-0,15; 0,12]; 0,8407	I^2=0%	p=0,5817
N: Patientenzahl, BL: Baseline, SD: Standardabweichung, Δ: Differenz Endwert-Baseline			

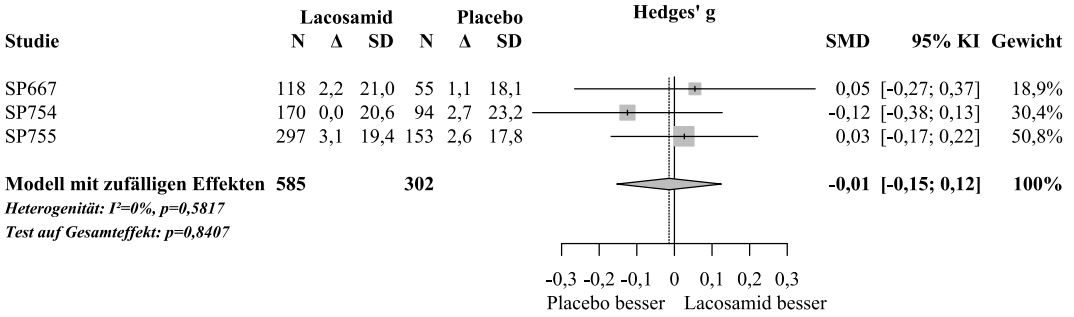


Abbildung 250: Forest-Plot für das Item „Gesundheitsstatus“ aus RCT; Lacosamid (Gesamt) vs. Placebo

Für das Item „Gesundheitsstatus“ zeigte eine Meta-Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Lacosamid (Gesamt) und Placebo. Die Meta-Analyse wies eine homogene Datenlage auf.

Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen

In den nachfolgenden Forest-Plots für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand von QOLIE-31 und QOLIE-31-P wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges’g) „Brivaracetam - Vergleichswirkstoff“ abgebildet. Im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse zugunsten von Brivaracetam kann somit die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls zur Zusatznutzenbewertung interpretiert werden.

Der indirekte Vergleich zwischen Brivaracetam und den Vergleichswirkstoffen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand von QOLIE-31 und QOLIE-31-P ist aus medizinischen und methodischen Gesichtspunkten valide, da die Studien zu Brivaracetam wie auch zu Lacosamid und Eslicarbazepin vergleichbare Patientenpopulationen einschließen (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2.1 und 4.3.2.1.2.2) und eine äquivalente

Operationalisierung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ durch QOLIE-31 und QOLIE-31-P verwendet wird (siehe Tabelle 4-41 und Tabelle 4-195).

Der Fragebogen QOLIE-31 ist der Vorgänger des QOLIE-31-P. Der QOLIE-31-P unterscheidet sich vom QOLIE-31 durch 7 zusätzliche Fragen, die die vom Patienten empfundene Belastung durch Sorgen und Schwierigkeiten in Bezug auf die Epilepsie erfassen. Durch den unveränderten Scoring-Algorithmus bleiben die resultierenden Gesamt- und Subscores von QOLIE-31 und QOLIE-31-P identisch und sind somit vollständig vergleichbar, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

In der folgenden Beschreibung der indirekten Vergleiche wird vereinfachend von einer Datenerhebung anhand des QOLIE-31 gesprochen, obwohl die Ergebnisse zu Brivaracetam anhand des – für die vorliegende Zusatznutzenbewertung äquivalenten – Fragebogens QOLIE-31-P erhoben wurden.

Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand von QOLIE-31

Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid

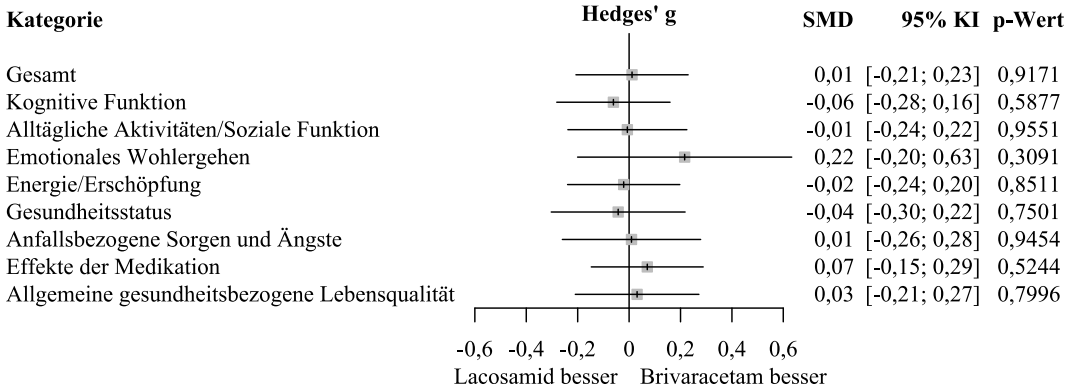


Abbildung 251: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (200 mg/Tag) für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand von QOLIE-31

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand von QOLIE-31 ergab ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und 200 mg/Tag Lacosamid über den Brückenkomparator “Placebo” keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien.

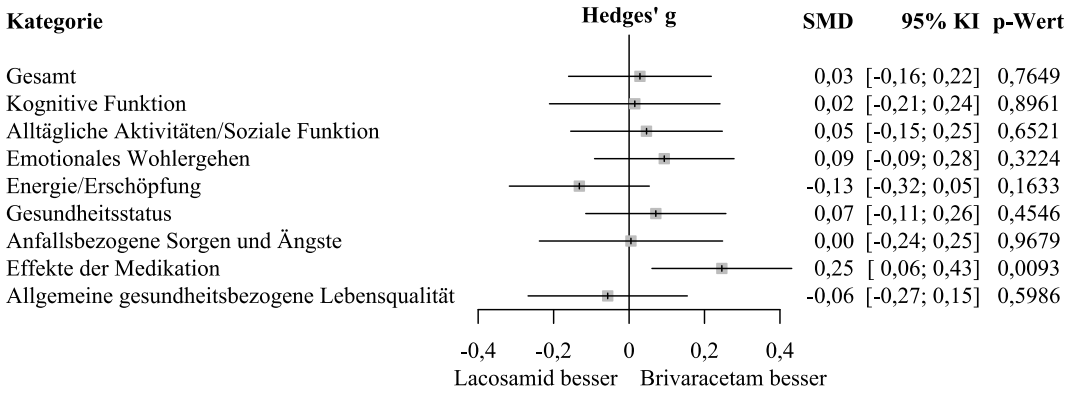


Abbildung 252: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (400 mg/Tag) für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand von QOLIE-31

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand von QOLIE-31 ergab ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und 400 mg/Tag Lacosamid über den Brückenkomparator “Placebo” einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** im Vergleich zu 400 mg/Tag Lacosamid für den Subscore „Effekte der Medikation“ (SMD=0,25; 95%-KI [0,06; 0,43]; p=0,0093).

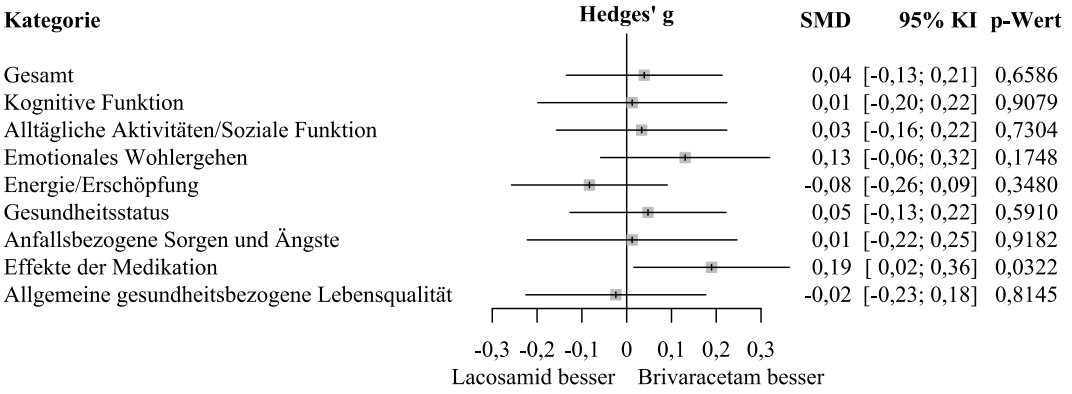


Abbildung 253: Forest-Plot der adjustierten indirekten Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand von QOLIE-31

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand von QOLIE-31 ergab ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und Lacosamid (Gesamt) über den Brückenkomparator “Placebo” einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** im Vergleich zu Lacosamid (Gesamt) für den Subscore „Effekte der Medikation“ (SMD=0,19; 95%-KI [0,02; 0,36]; p=0,0322).

Vergleiche Brivaracetam vs. Eslicarbazepin

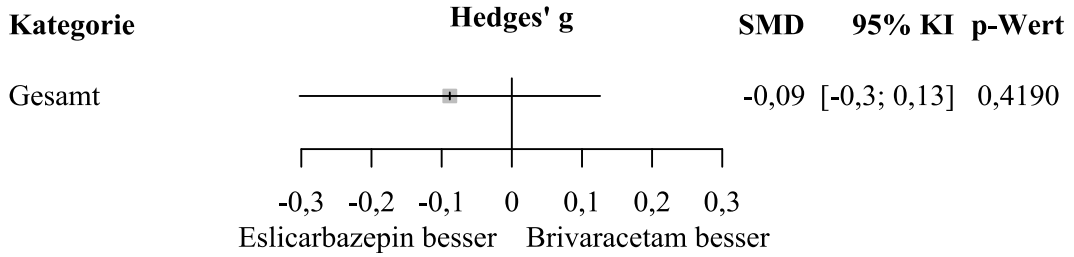


Abbildung 254: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. 800 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“

Ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und 800 mg/Tag Eslicarbazepin über den Brückenkomparator “Placebo” ergab für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ keine statistische Signifikanz (SMD=-0,09; 95%-KI [-0,30; 0,13]; p=0,4190).

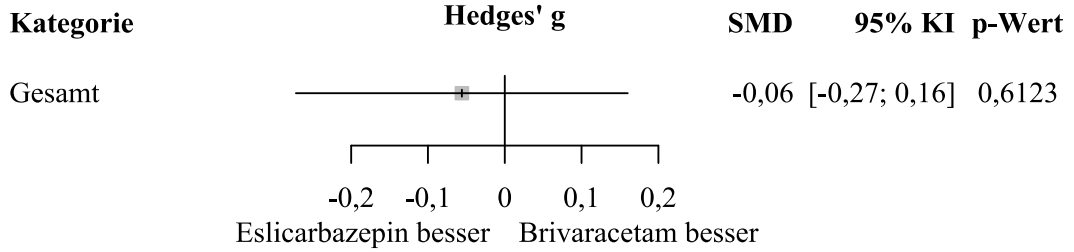


Abbildung 255: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. 1200 mg/Tag Eslicarbazepin für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“

Ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und 1200 mg/Tag Eslicarbazepin über den Brückenkomparator “Placebo” ergab für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ keine statistische Signifikanz (SMD=-0,06; 95%-KI [-0,27; 0,16]; p=0,6123).

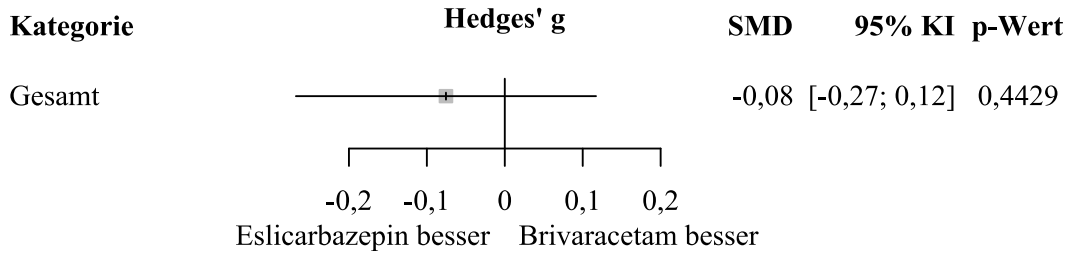


Abbildung 256: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“

Ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und Eslicarbazepin (Gesamt) über den Brückenkomparator “Placebo” ergab für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ keine statistische Signifikanz (SMD=-0,08; 95%-KI [-0,27; 0,12]; p=0,4429).

Vergleiche Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin

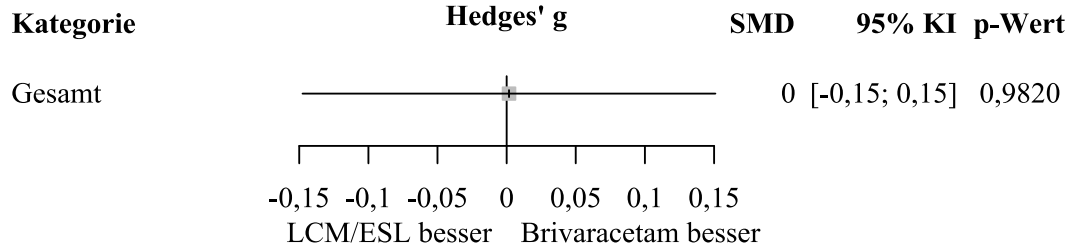


Abbildung 257: Forest-Plot des adjustierten indirekten Vergleichs Brivaracetam vs. Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“

Ein indirekter Vergleich zwischen Brivaracetam und Eslicarbazepin (Gesamt) über den Brückenkomparator “Placebo” ergab für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ keine statistische Signifikanz (SMD=0,00; 95%-KI [-0,15; 0,15]; p=0,9820).

4.3.2.1.3.5 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.***

Zu allen Endpunkten der Wirksamkeit, Verträglichkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte untersucht werden, ob es signifikante Effektmodifikationen zwischen der Behandlung (Brivaracetam bzw. Lacosamid) und einem der Subgruppenfaktoren „Geschlecht“, „Alter“, “Krankheitsschwere/-stadium“ oder „Region“ gab. Dies wurde dadurch ermöglicht, dass für UCB nicht nur die Brivaracetam-Daten, sondern auch die Lacosamid-Studiendaten vollständig verfügbar waren, d. h., es musste nicht auf unvollständige Publikationsdaten zurückgegriffen werden. Es war möglich, alle Endpunkte für Subgruppen (z. B. weiblich/männlich) neu zu berechnen. Diese neuen Resultate konnten dazu genutzt werden, Interaktionen zu testen, also z.B., ob Brivaracetam in den jüngeren Patienten wirksamer ist als Lacosamid. Für Eslicarbazepin sind keine detaillierten Subgruppenanalysen hinsichtlich der genannten subgruppenbildenden Faktoren verfügbar.

Zunächst wurden p-Werte für die jeweiligen Interaktionsterme berechnet. Dann wurden für die Fälle, in denen eine Interaktion zumindest als möglich erscheint (p-Wert<0,2), eine ausführliche und auch graphische Darstellung der Ergebnisse bereitgestellt. Lag der p-Wert unter 0,1, wurde dies auch für die Einzeldosierungen von Lacosamid (200 mg/Tag; 400 mg/Tag) durchgeführt.

Untersuchte Subgruppen

Es werden folgende Subgruppen analysiert:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (<36 Jahre, ≥36 Jahre)
- Krankheitsschwere/-stadium (Anzahl vorherig eingenommener Antikonvulsiva ≤2 bzw. >2)
- Region (Europa, Andere)

Zur Herleitung der Trennpunkte siehe Abschnitt 4.2.5.5.

Eine Übersicht der Interaktions-p-Werte zwischen Brivaracetam bzw. Lacosamid und dem jeweiligen Subgruppenfaktor ist in Tabelle 4-227 angegeben.

Tabelle 4-227: Übersicht der Interaktions-p-Werte zwischen Brivaracetam und Lacosamid (Gesamt) pro subgruppenbildendem Faktor

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Krankheits-schwere/-stadium	Region
Wirksamkeitsendpunkte aus den Kategorien Mortalität und Morbidität				
Anfallsfreiheit	0,5265	0,9204	0,7022	0,2619
50%-Responder-Rate	0,3235	0,4594	0,2382	0,9642
Sicherheitsendpunkte				
Schwerwiegende UE (Serious Adverse Events; SAE)	0,9210	**0,1886**	0,6654	**0,0454**
Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE (Discontinuation due to AE)	0,7187	0,7232	0,9343	0,5438
UE-Rate (Adverse Events; AE)	0,3762	0,6165	0,8453	**0,0155**
Ataxie/abnormale Koordination (Ataxia/Coordination Abnormal)	0,2215	0,5810	0,5353	0,6217
Diplopie (Diplopia)	0,6986	0,7415	0,5067	0,9958
Erbrechen (Vomiting)	0,7425	**0,1454**	0,3515	0,7211
Fatigue (Fatigue)	0,3994	0,2755	0,7387	0,2521
Kopfschmerzen (Headache)	0,4227	0,6311	**0,0194**	0,5211
Schwindel (Dizziness)	0,5901	0,9782	0,2384	0,5110
Somnolenz (Somnolence)	0,8298	**0,0583**	0,8865	0,5186
Übelkeit (Nausea)	0,5130	0,8598	0,2234	**0,0154**
Verschwommenes Sehen (Blurred Vision)	0,5242	0,7542	0,3590	0,9542
Vertigo (Vertigo)	0,4690	0,3444	0,3766	0,8105
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Gesamtscore QOLIE-31	0,5548	0,4916	0,4911	0,5075

p-Werte aus Cochran‘s Q-Tests für Interaktion zwischen Brivaracetam und Lacosamid (Gesamt) pro Subgruppenfaktor. Der Wert ist fettgedruckt, falls für den p-Wert p<0,2 vorliegt.

UE: Unerwünschtes Ereignis; QOLIE: Quality of Life in Epilepsy Inventory

Bei 64 Tests wird unter der Annahme der Unabhängigkeit der Tests eine Anzahl von 64*0,2 = 12,8 ≈ 13 Testresultaten erwartet, die allein aus Zufall heraus die Schranke von 0,2 unterschreiten. In der Tabelle 4-227 sind allerdings nur 7 Interaktionstests mit p<0,2 zu finden. Analog ergeben sich für die Schranke von p<0,10 nur 5 auffälligen Testresultate bei 6 erwarteten auffälligen Testresultaten, so dass anhand des Kriteriums p<0,2 oder p<0,1 keine überzufällige Effektmodifikation festgestellt werden kann und alle entsprechenden p-Werte vorsichtig interpretiert werden müssen. Allerdings führt die Betrachtung der klassischen Signifikanzgrenze von p<0,05 zu 4 auffälligen Testresultaten bei 3 erwarteten Signifikanzen, so dass ein besonderes Augenmerk auf die Resultate mit p<0,05 gelegt wird.

Für einen Interaktions-p-Wert von $p<0,1$ werden zusätzlich Vergleiche gegen die einzelnen Lacosamid-Dosierungen durchgeführt.

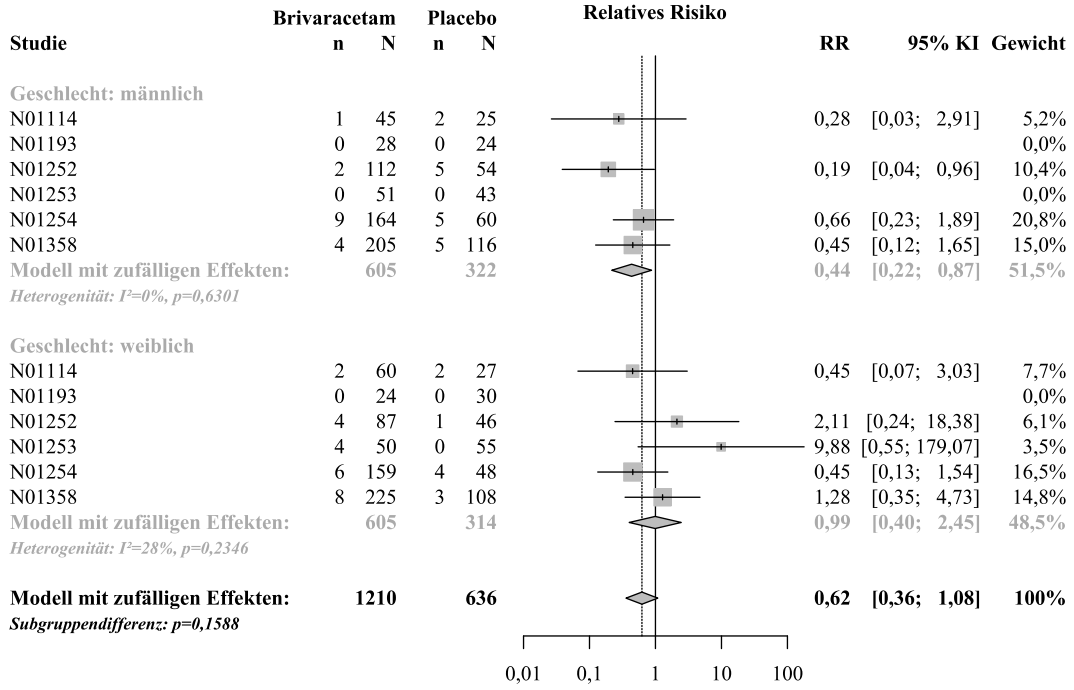
Wirksamkeitsendpunkte aus den Kategorien Mortalität und Morbidität

Für die Endpunkte „Anfallsfreiheit“ und „50%-Responder-Rate“ liegt zu keinem der Subgruppenfaktoren Alter, Geschlecht, Region oder Anzahl vorherig eingenommener Antikonvulsiva eine signifikante Interaktion der Behandlung (Brivaracetam vs. Lacosamid) mit den subgruppenbildenden Faktoren vor.

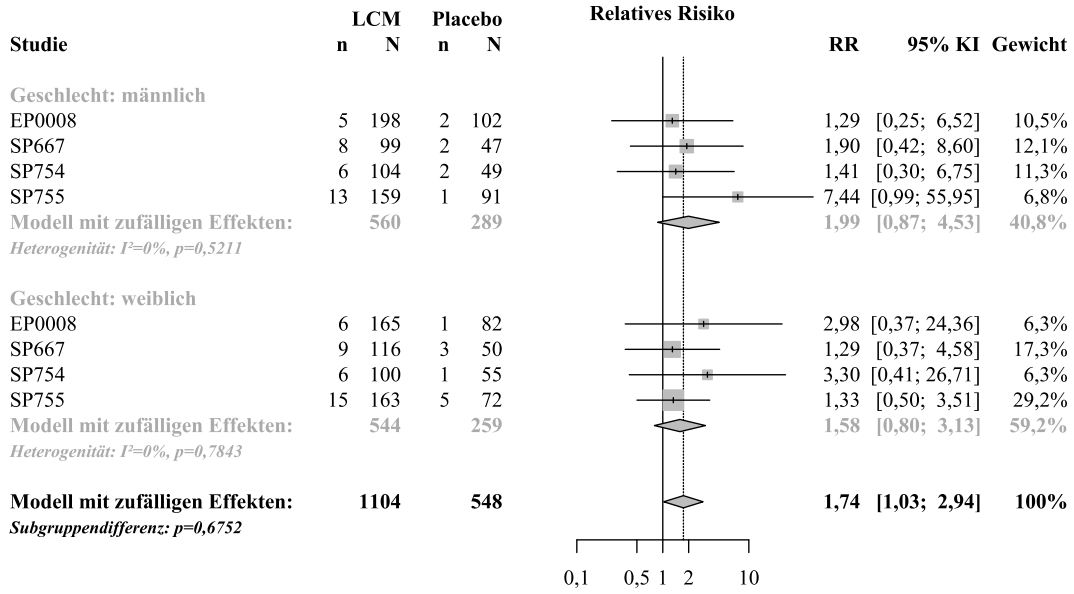
Sicherheitsendpunkte

Schwerwiegende UE (Serious Adverse Events; SAE)

Ergebnisse aus RCT zu Brivaracetam:



Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (Gesamt):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt):

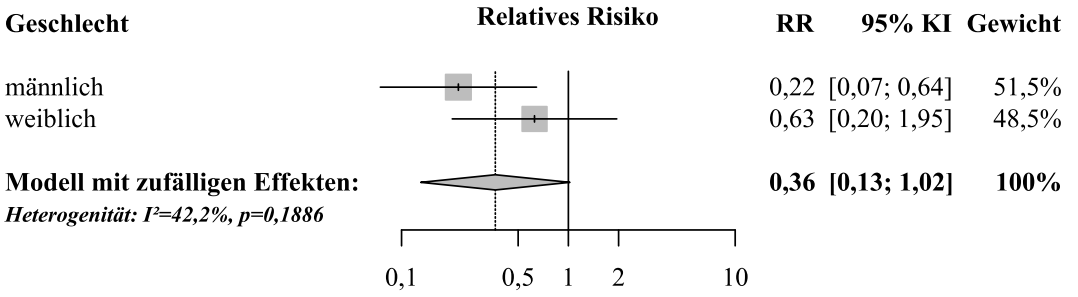
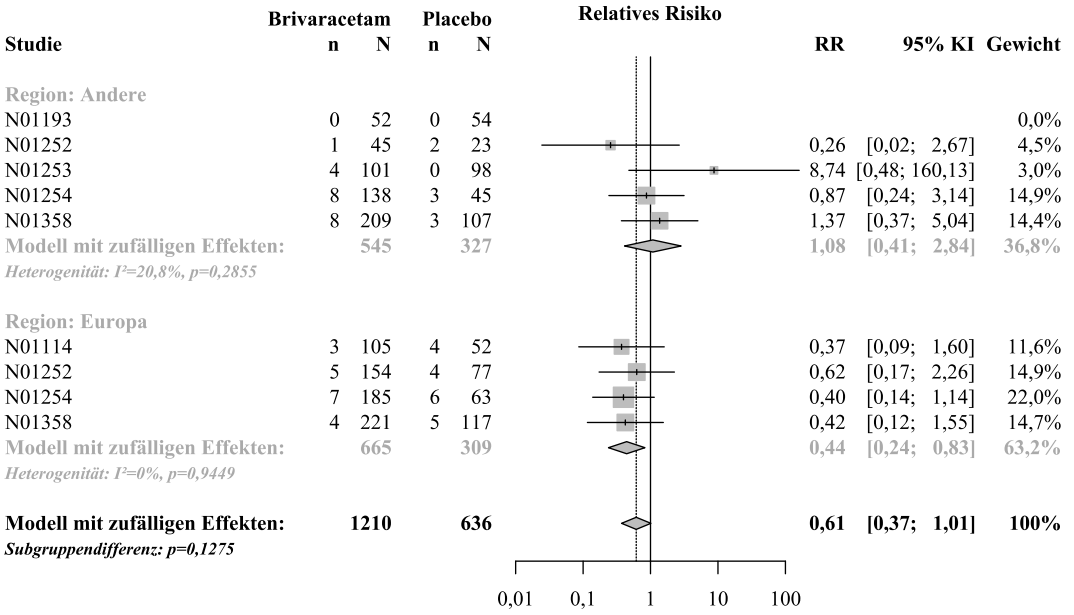


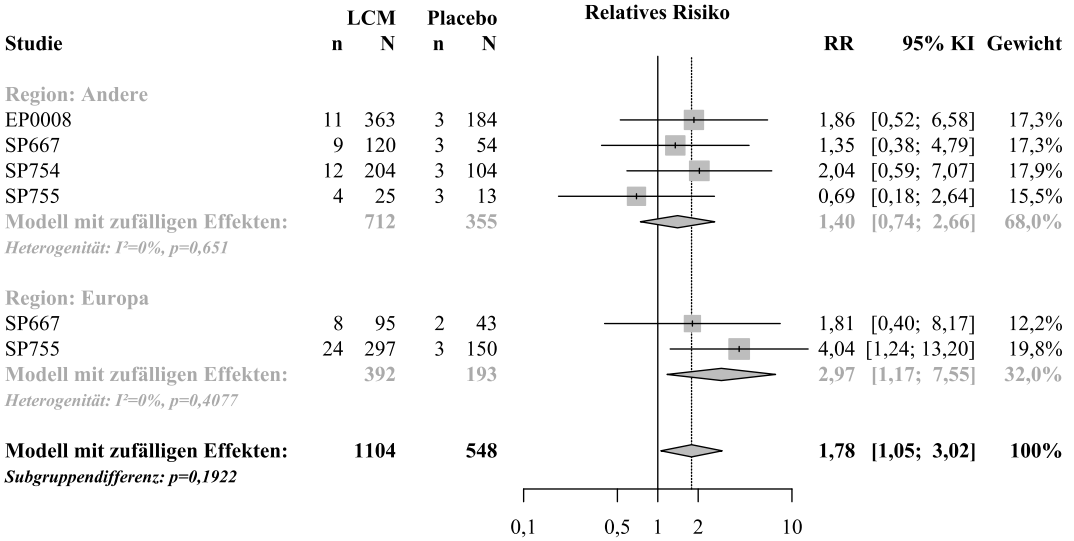
Abbildung 258: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ stratifiziert nach Geschlecht

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE (SAE)“ zeigte sich im indirekten Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) bezüglich einer Interaktion zwischen Behandlung und „Geschlecht“ ein p-Wert von p=0,1886. In der Subgruppe „männlich“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Lacosamid (Gesamt), während in der Subgruppe „weiblich“ ein numerischer Vorteil erkennbar ist, der keine statistische Signifikanz erreicht.

Ergebnisse aus RCT zu Brivaracetam:



Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (Gesamt):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt):

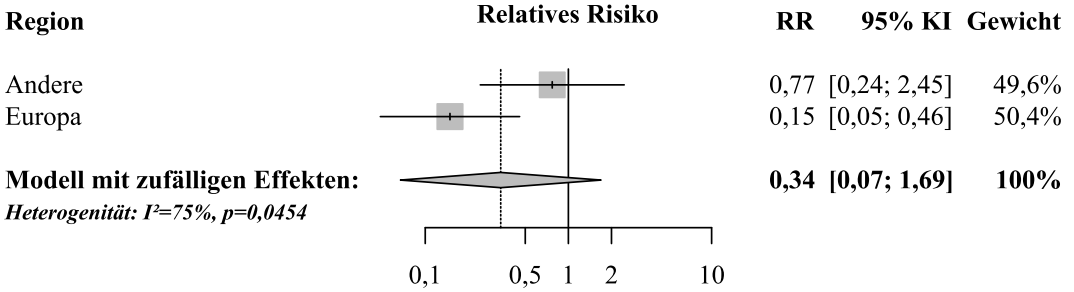
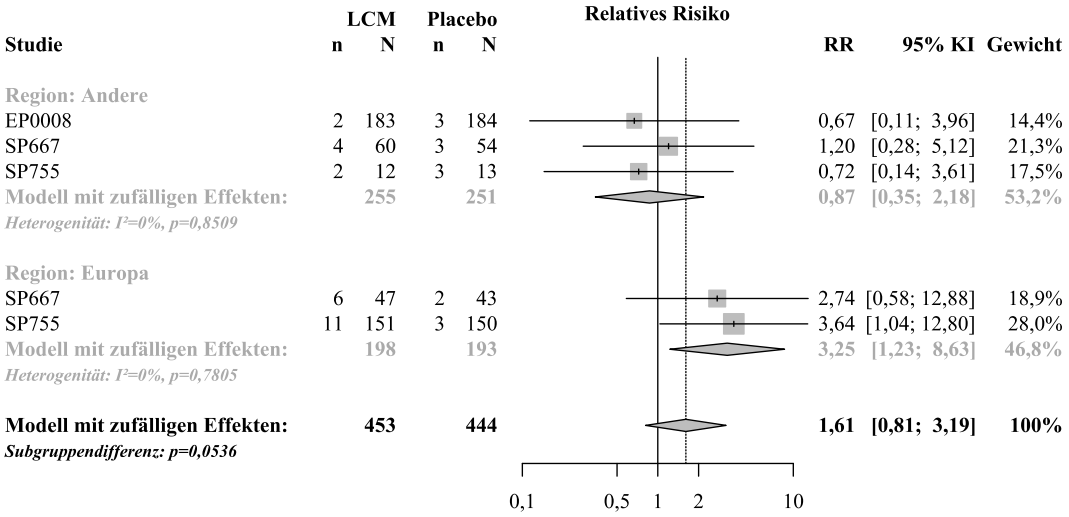


Abbildung 259: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ stratifiziert nach Region

Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (200 mg/Tag):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (200 mg/Tag):

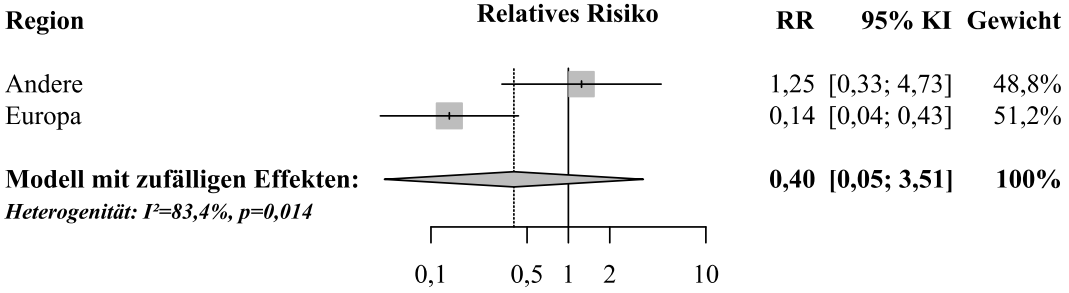
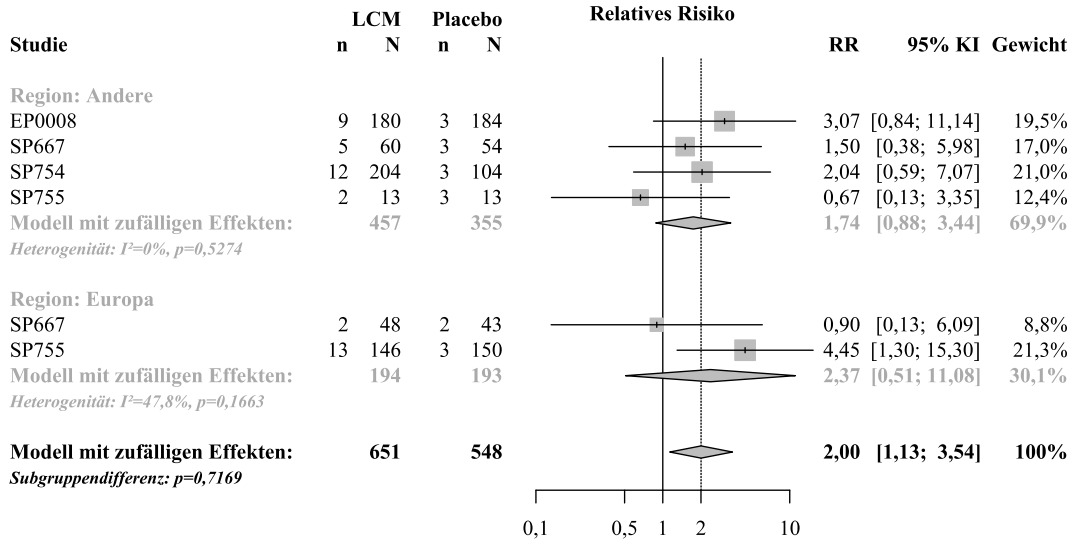


Abbildung 260: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ stratifiziert nach Region - Indirekter Vergleich gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid

Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (400 mg/Tag):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (400 mg/Tag):

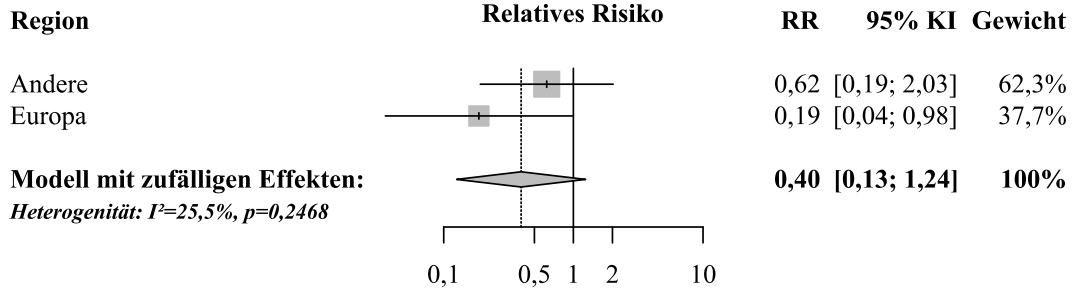


Abbildung 261: Subgruppenergebnisse für „Schwerwiegende UE“ stratifiziert nach Region - Indirekter Vergleich gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ und den indirekten Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) ist hinsichtlich einer Effektmodifikation zwischen Behandlung und „Region“ ein p-Wert von p=0,0454 festzustellen. In der Subgruppe „Europa“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Lacosamid (Gesamt), während in der Subgruppe „Andere“ ein numerischer Vorteil erkennbar ist, der keine statistische Signifikanz erreicht.

Die statistische Signifikanz zugunsten von Brivaracetam war auch für die einzelnen Dosierungen von 200 mg/Tag und 400 mg/Tag Lacosamid festzustellen. Insgesamt ist ein erheblicher Zusatznutzen für Brivaracetam hinsichtlich des Endpunkts „Schwerwiegende UE“ für die Region „Europa“ festzustellen.

Die Größe des Effekts erreicht nahezu die Dimension eines so genannten „dramatischen Effekts“, der durch p<0,01 und einem RR von mindestens 10 (bzw. 1/10) definiert ist („Allgemeine Methoden, Version 4.2, S. 51-52 (IQWiG, 2015b)). Der p-Wert für die Region „Europa“ beträgt p=0,0009 < 0,01. Das Relative Risiko liegt mit RR=0,15 etwas oberhalb der vom IQWiG beschriebenen Schranke von RR=0,10.

Tabelle 4-228: Subgruppenergebnisse für „Schwerwiegende UE“ stratifiziert nach Region und Geschlecht

Arzneimittel	Region	Geschlecht	Studie	Verum n/N	Placebo n/N
Brivaracetam	Europa	Frauen	N01114	2/60	2/27
			N01252	3/72	0/38
			N01254	3/96	4/33
			N01358	4/124	2/55
		RR [95% KI]: 0,55 [0,22; 1,39]			
		Männer	N01114	1/45	2/25
			N01252	2/82	4/39
			N01254	4/89	2/30
			N01358	0/97	3/62
		RR [95% KI]: 0,32 [0,12; 0,85]			
	Andere	Frauen	N01193	0/24	0/30
			N01252	1/15	1/8
			N01253	4/50	0/55
			N01254	3/63	0/15
			N01358	4/101	1/53
		RR [95% KI]: 1,98 [0,54; 7,25]			
		Männer	N01193	0/28	0/24
			N01252	0/30	1/15
			N01253	0/51	0/43
			N01254	5/75	3/30
			N01358	4/108	2/54
		RR [95% KI]: 0,67 [0,25; 1,83]			
Lacosamid	Europa	Frauen	SP667	4/48	1/20
			SP755	13/151	2/64
		RR [95% KI]: 2,35 [0,70; 7,82]			
		Männer	SP667	4/47	1/23
			SP755	11/146	1/86
		RR [95% KI]: 3,67 [0,84; 15,97]			
	Andere	Frauen	EP0008	6/165	1/82
			SP667	5/68	2/30
			SP754	6/100	1/55
			SP755	2/12	3/8
		RR [95% KI]: 1,22 [0,47; 3,14]			
		Männer	EP0008	5/198	2/102

Arzneimittel	Region	Geschlecht	Studie	Verum n/N	Placebo n/N
			SP667	4/52	1/24
			SP754	6/104	2/49
			SP755	2/13	0/5
		RR [95% KI]: 1,51 [0,59; 3,87]			

N: Gesamtzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

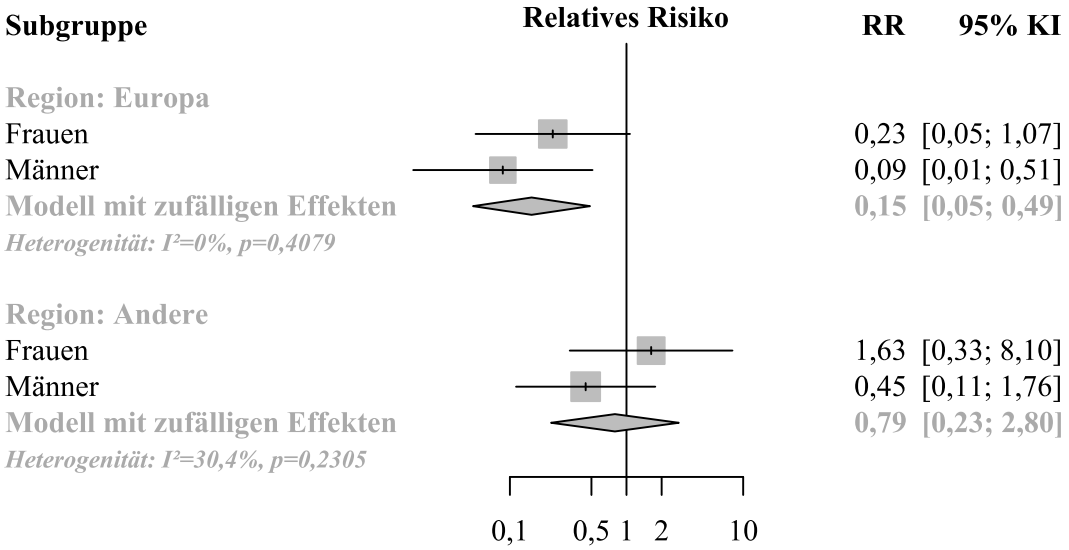


Abbildung 262: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ stratifiziert nach Region und Geschlecht - Indirekter Vergleich gegenüber Lacosamid (Gesamt)

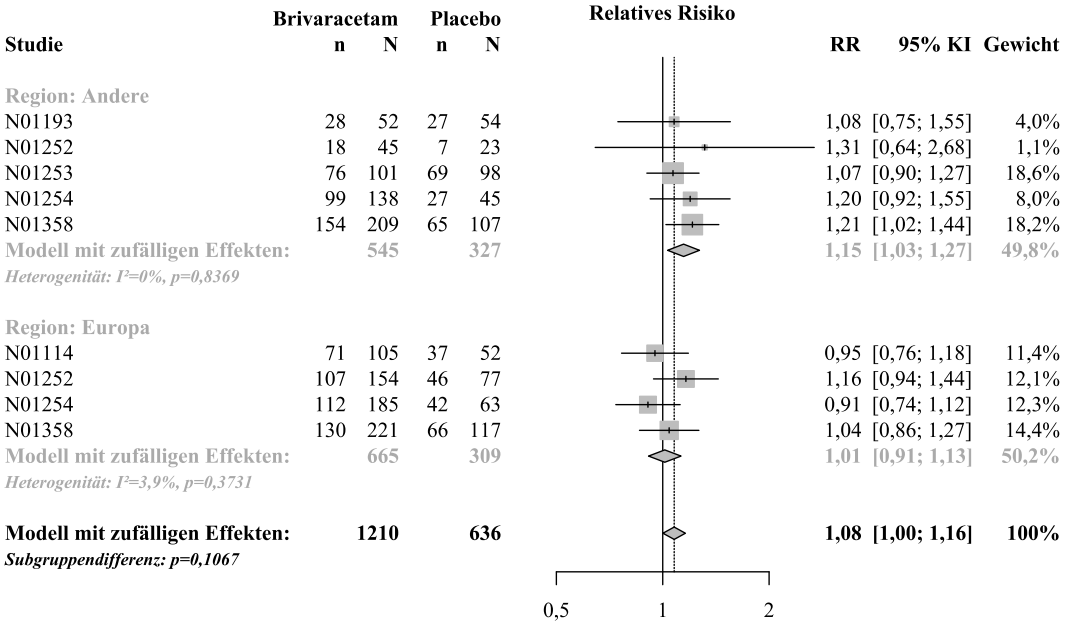
Da für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ sowohl für die Subgruppe „Geschlecht“ als auch für die Subgruppe „Region“ Interaktionseffekte mit p<0,2 identifiziert wurden, muss untersucht werden, welche Resultate vorliegen, wenn nach beiden Subgruppenfaktoren adjustiert wird.

Die entsprechende Tabelle (Tabelle 4-228) und Abbildung (Abbildung 262) zeigen, dass innerhalb und außerhalb der Region „Europa“ keine Heterogenität bezüglich des Stratifizierungsfaktors Geschlecht (männlich/weiblich) festzustellen ist. Der p-Wert für die Interaktion innerhalb Europas beträgt p=0,4079 und außerhalb Europas p=0,2305. Somit kann innerhalb beider Regionen kein gesonderter Geschlechtseffekt nachgewiesen werden.

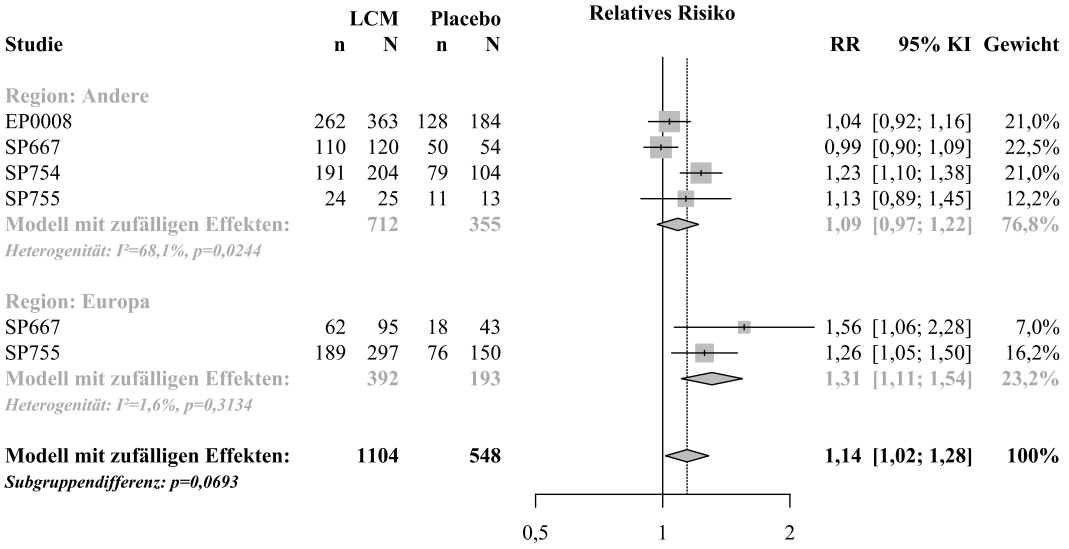
Diese doppelt adjustierte Analyse führt für die Region „Europa“ zu RR=0,15 [0,05;0,49] und bestätigt die durchgeführte Subgruppenanalyse für die Region „Europa“ (RR=0,15 [0,05;0,46], Abbildung 259).

UE-Rate (Adverse Events; AE)

Ergebnisse aus RCT zu Brivaracetam:



Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (Gesamt):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt):

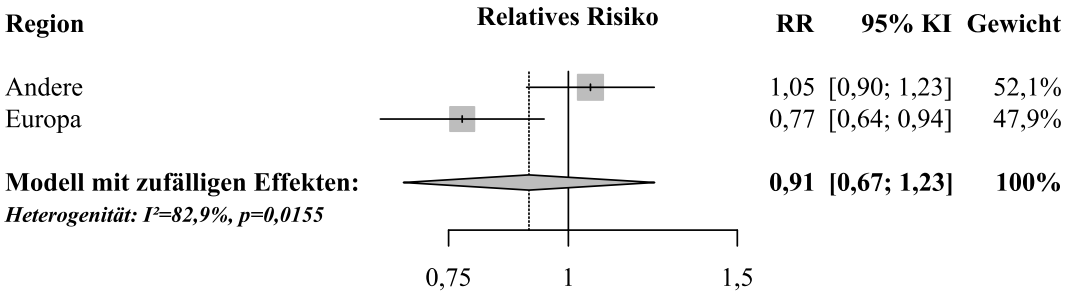
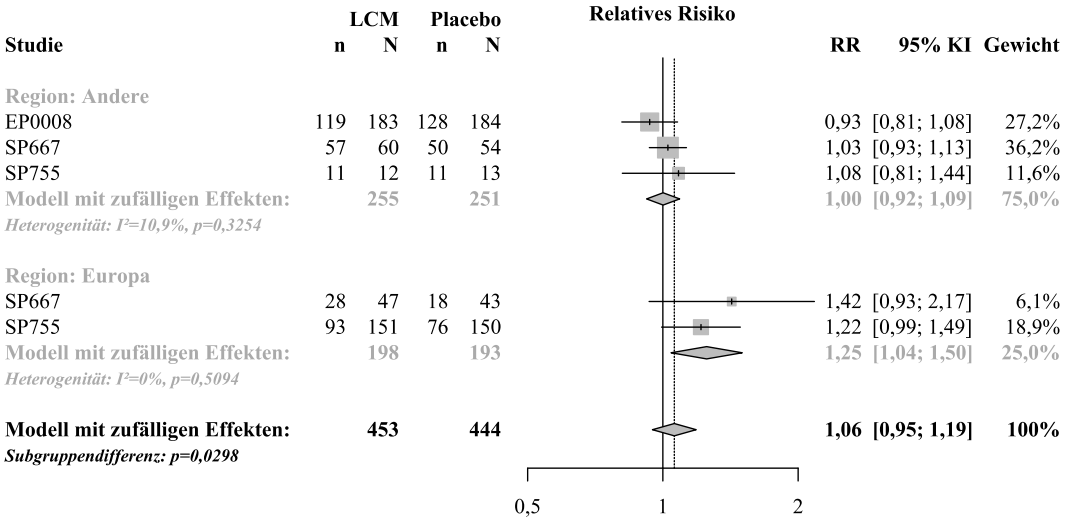


Abbildung 263: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ stratifiziert nach Region

Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (200 mg/Tag):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (200 mg/Tag):

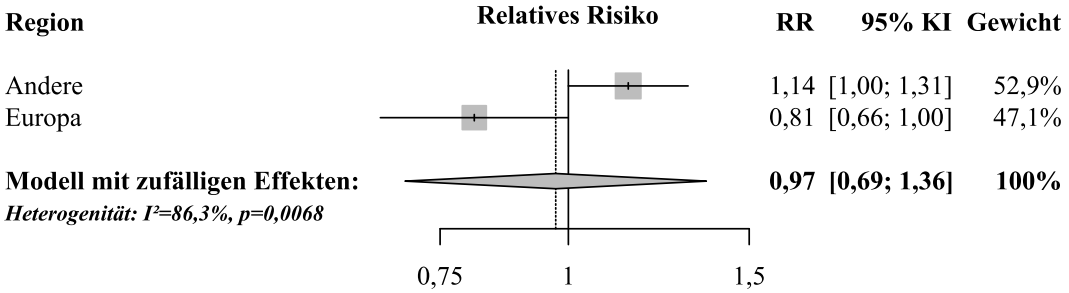
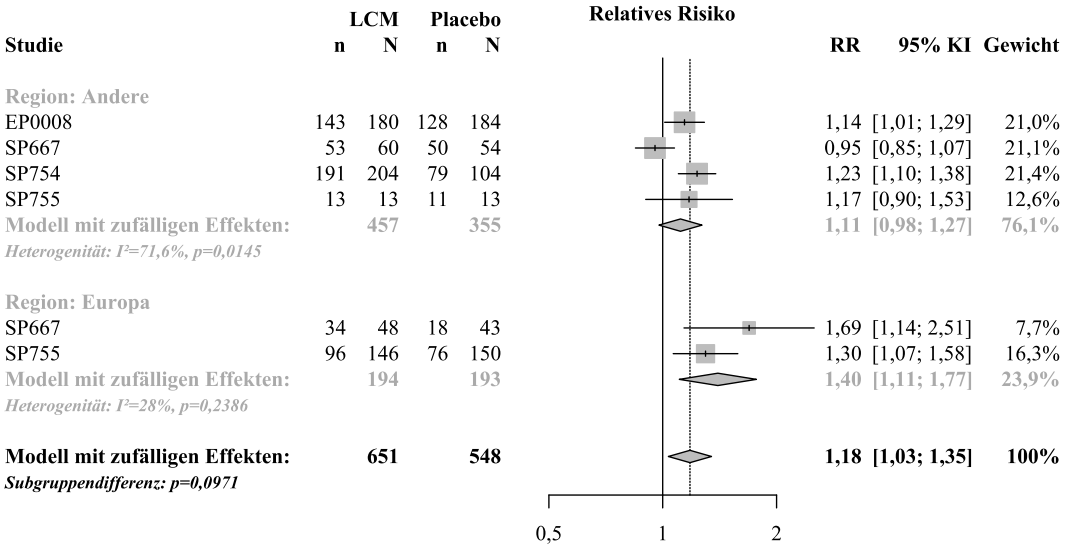


Abbildung 264: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ stratifiziert nach Region - Indirekter Vergleich gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid

Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (400 mg/Tag):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (400 mg/Tag):

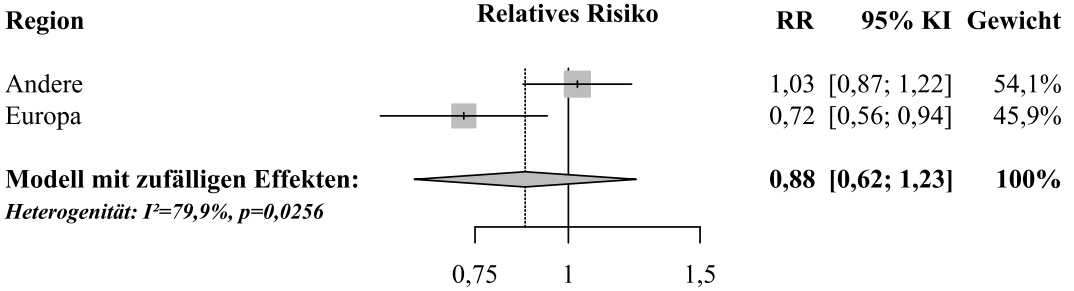
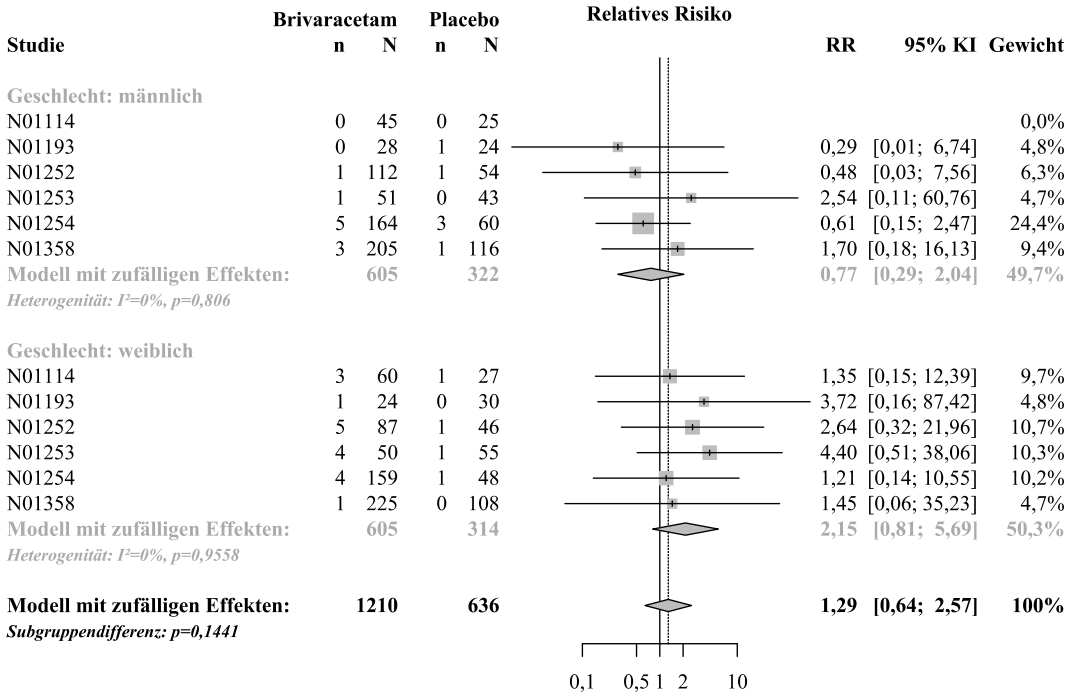


Abbildung 265: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UE-Rate“ stratifiziert nach Region - Indirekter Vergleich gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid

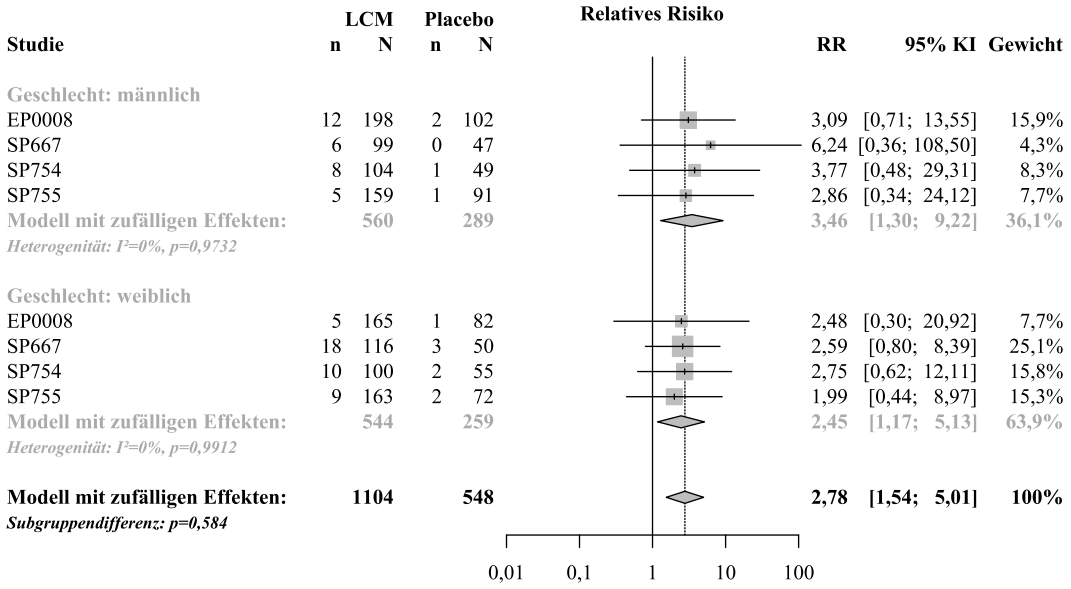
Für den Endpunkt „UE-Rate“ und den indirekten Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) ist hinsichtlich einer Effektmodifikation zwischen Behandlung und „Region“ ein p-Wert von p=0,0155 festzustellen. In der Subgruppe „Europa“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Lacosamid (Gesamt), während in der Subgruppe „Andere“ kein signifikanter Unterschied zu erkennen ist.

Erbrechen (Vomiting)

Ergebnisse aus RCT zu Brivaracetam:



Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (Gesamt):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt):

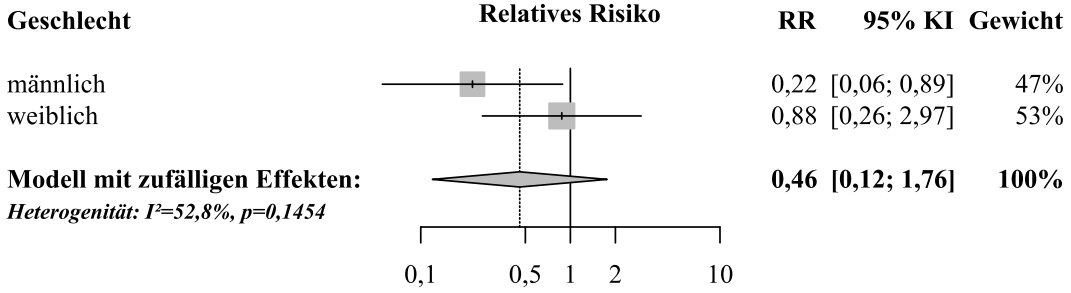


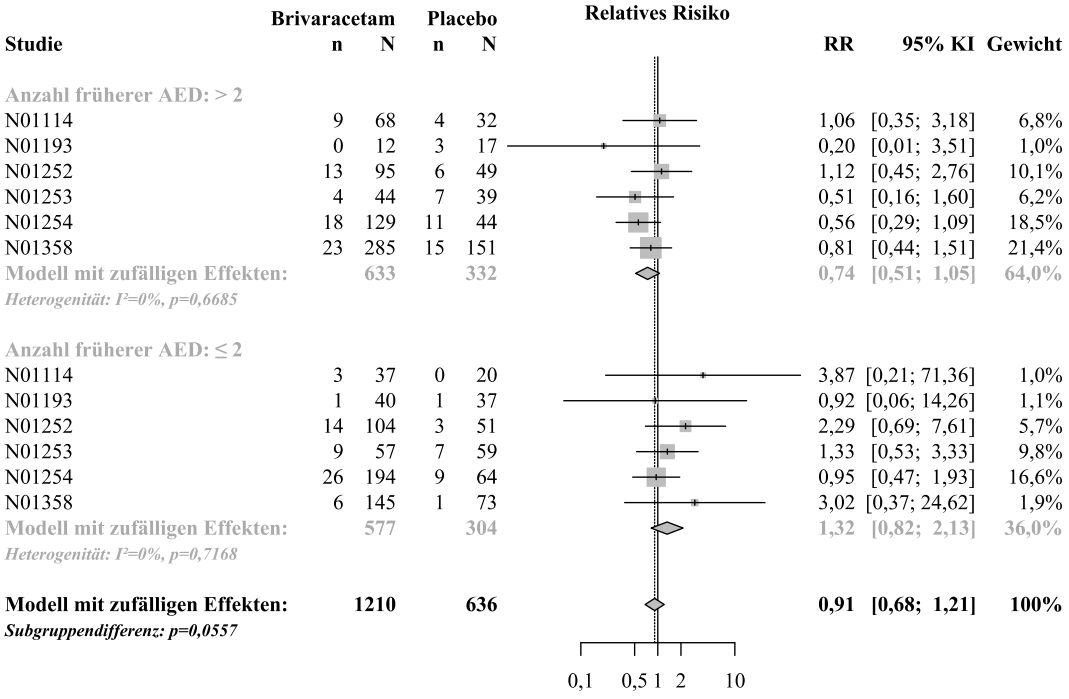
Abbildung 266: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Erbrechen“ stratifiziert nach Geschlecht

Für den Endpunkt „Erbrechen“ und den indirekten Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) ist hinsichtlich einer Effektmodifikation zwischen Behandlung und „Geschlecht“ ein p-Wert von p=0,1454 festzustellen. In der Subgruppe „männlich“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Lacosamid (Gesamt) während in der Subgruppe „weiblich“ kein statistischer Unterschied vorlag.

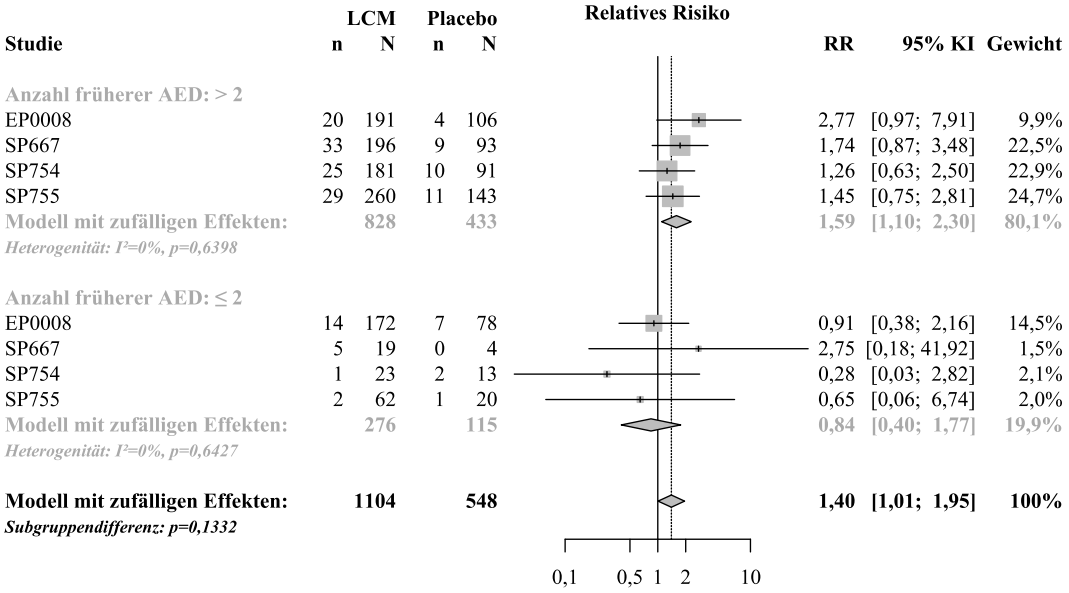
Wenn der gefundene Interaktionseffekt als nicht-zufällig angesehen wird, dann würde bezüglich des Endpunkts „Erbrechen“ ein weiterer geringer Zusatznutzen von Brivaracetam für männliche Patienten festzustellen sein, der für die Hauptanalyse ohne getrennte Geschlechterbetrachtung nicht festgestellt werden konnte.

Kopfschmerzen (Headache)

Ergebnisse aus RCT zu Brivaracetam:



Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (Gesamt):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt):

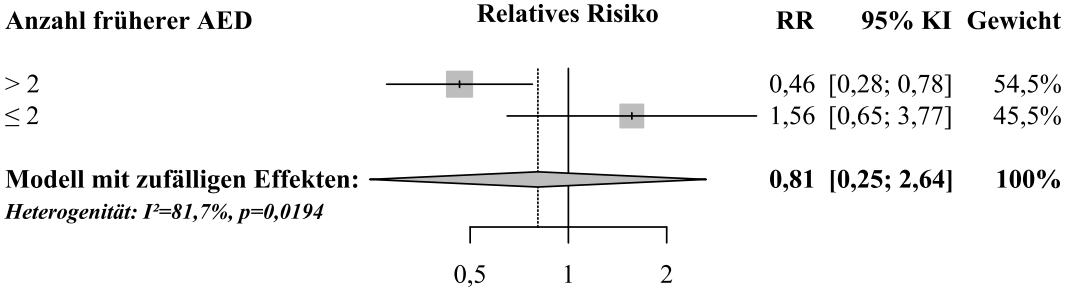
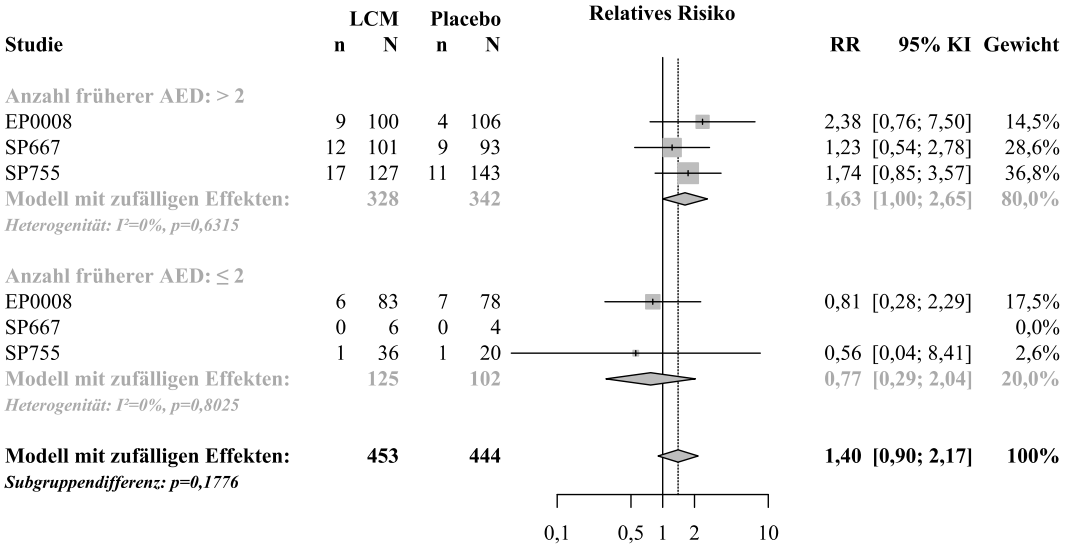


Abbildung 267: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ stratifiziert nach Anzahl vorherig eingenommener Antikonvulsiva

Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (200 mg/Tag):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (200 mg/Tag):

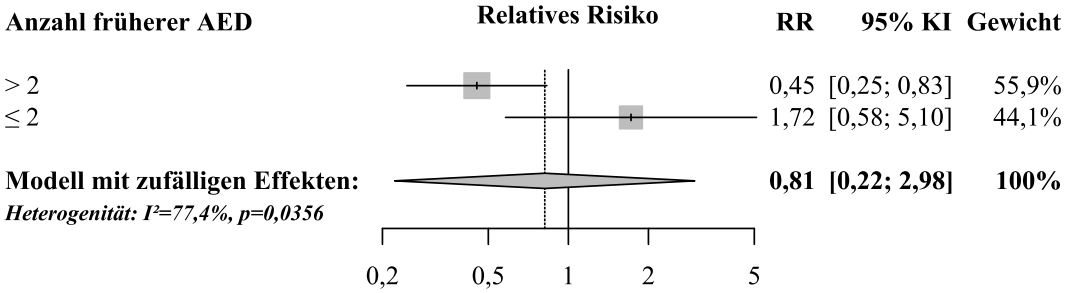
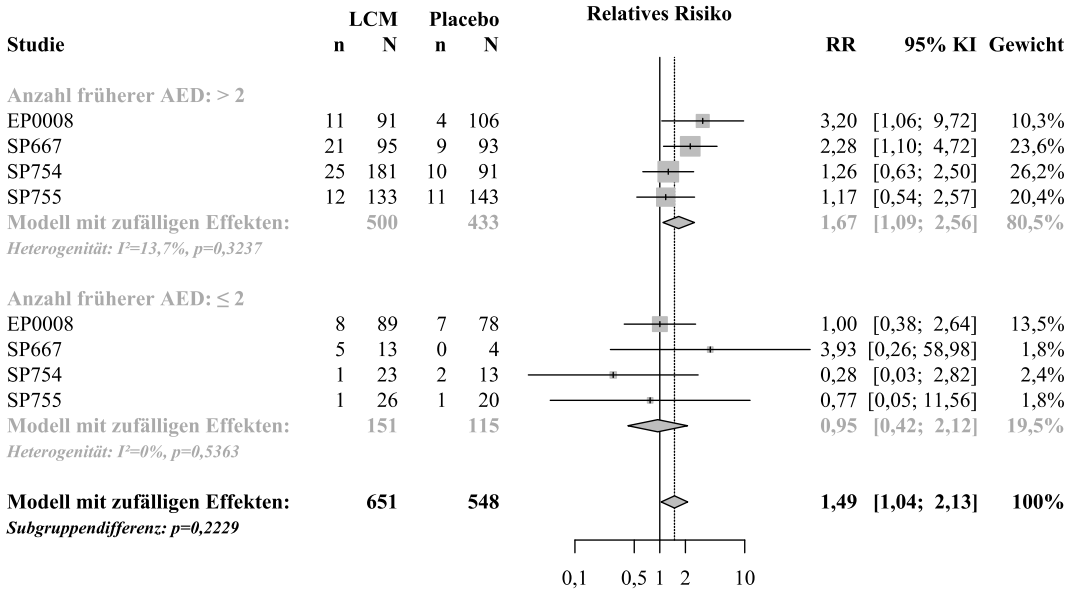


Abbildung 268: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ stratifiziert nach Anzahl vorherig eingenommener Antikonvulsiva - Indirekter Vergleich gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid

Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (400 mg/Tag):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (400 mg/Tag):

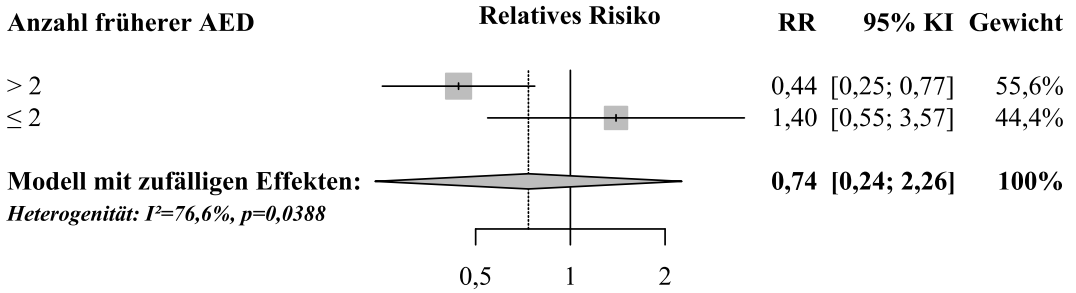
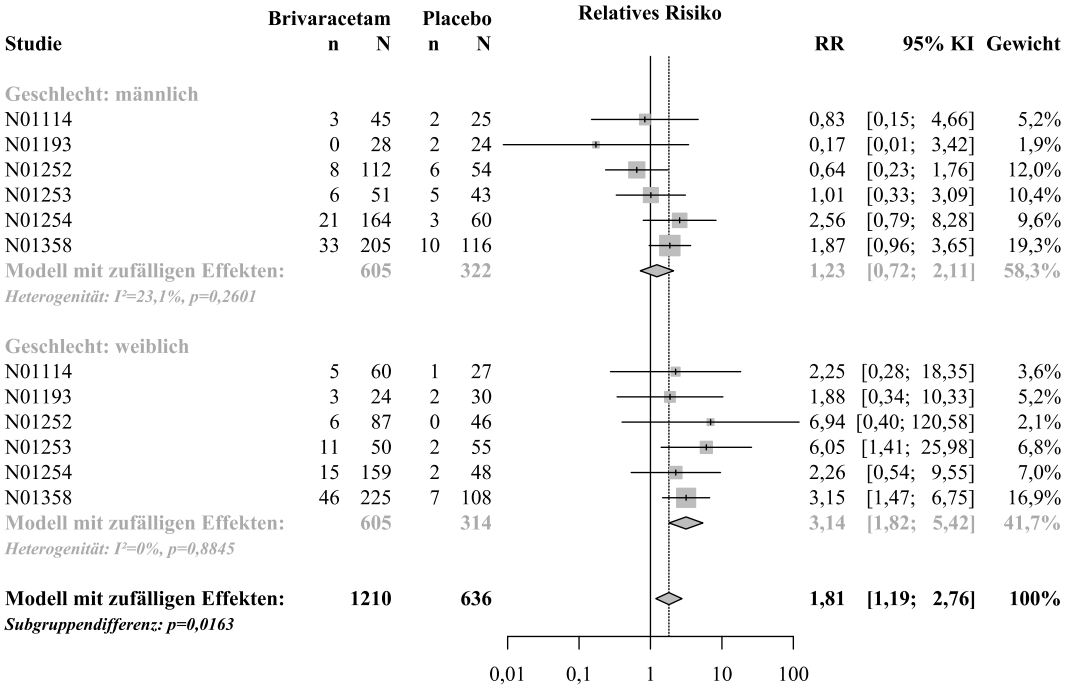


Abbildung 269: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ stratifiziert nach Anzahl vorherig eingenommener Antikonvulsiva - Indirekter Vergleich gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid

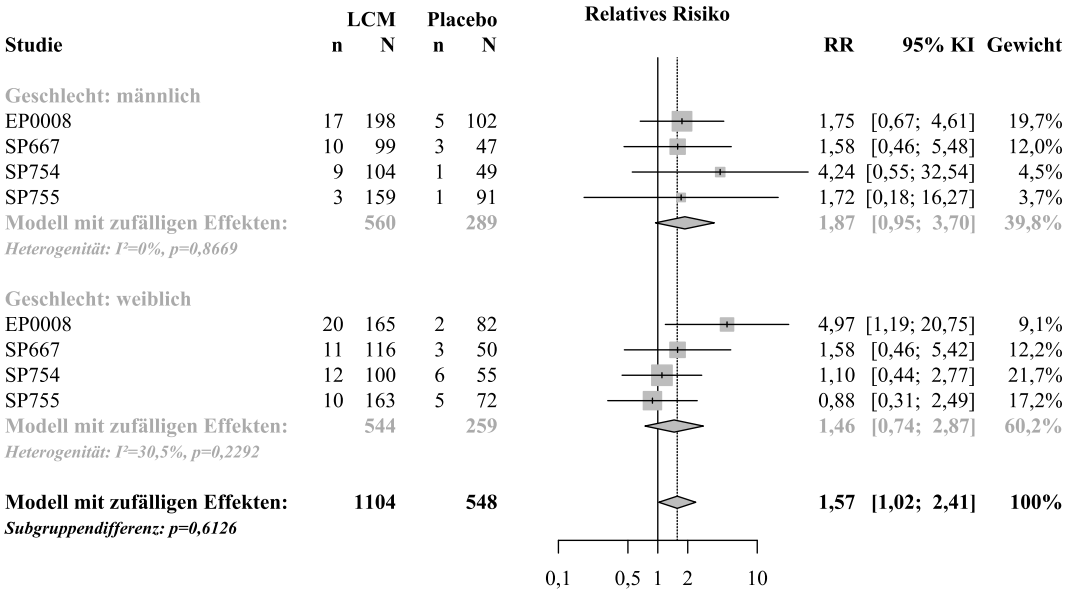
Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ und den indirekten Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) ist hinsichtlich einer Effektmodifikation zwischen Behandlung und „Anzahl vorherig eingenommener Antikonvulsiva“ ein p-Wert von p=0,0194 festzustellen. In der Subgruppe „>2 vorherig eingenommener Antikonvulsiva“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Lacosamid (Gesamt), während in der Subgruppe „≤2 vorherig eingenommener Antikonvulsiva“ kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen ist. Insgesamt ist ein signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid bezüglich des Endpunkts „Kopfschmerzen“ für Patienten der Subgruppe „>2 vorherig eingenommener Antikonvulsiva“ festzustellen.

Somnolenz (Somnolence)

Ergebnisse aus RCT zu Brivaracetam:



Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (Gesamt):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt):

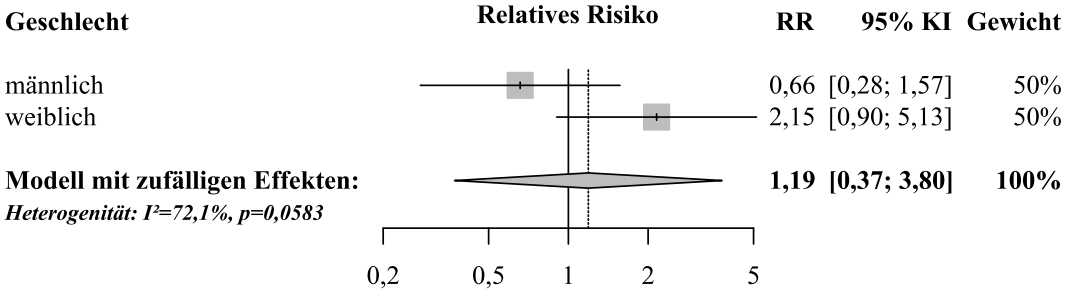
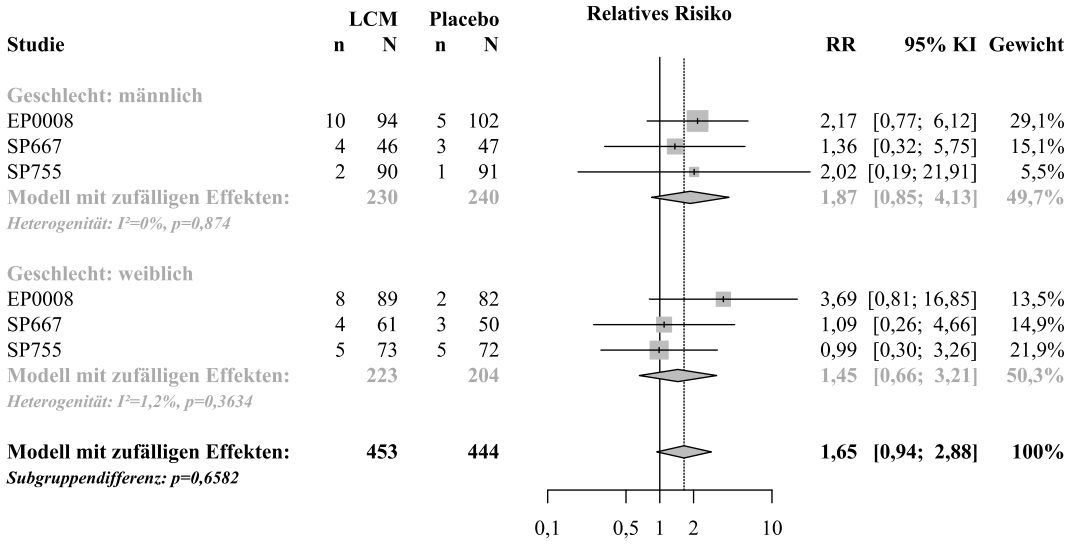


Abbildung 270: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ stratifiziert nach Geschlecht

Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (200 mg/Tag):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (200 mg/Tag):

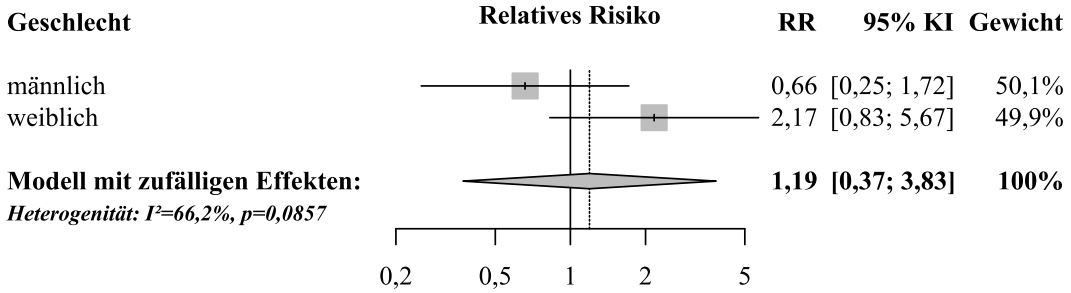
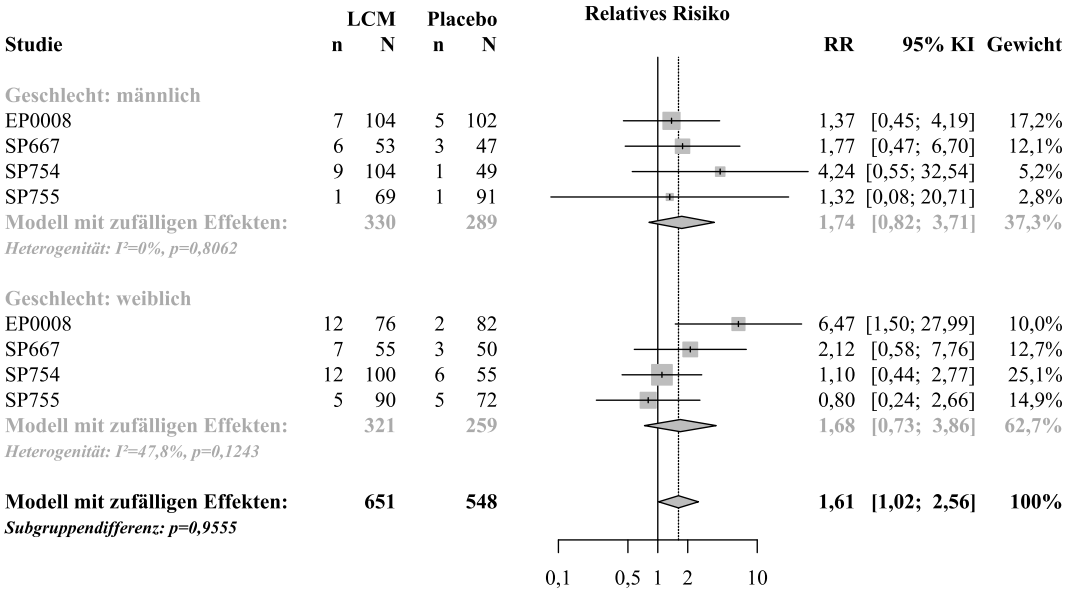


Abbildung 271: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ stratifiziert nach Geschlecht - Indirekter Vergleich gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid

Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (400 mg/Tag):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (400 mg/Tag):

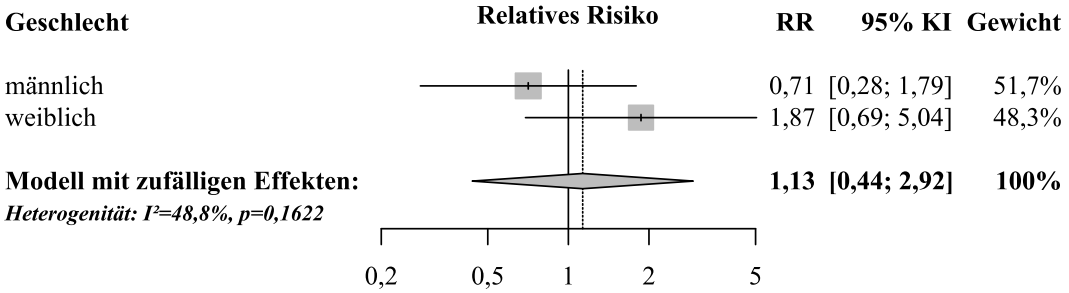


Abbildung 272: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Somnolenz“ stratifiziert nach Geschlecht - Indirekter Vergleich gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid

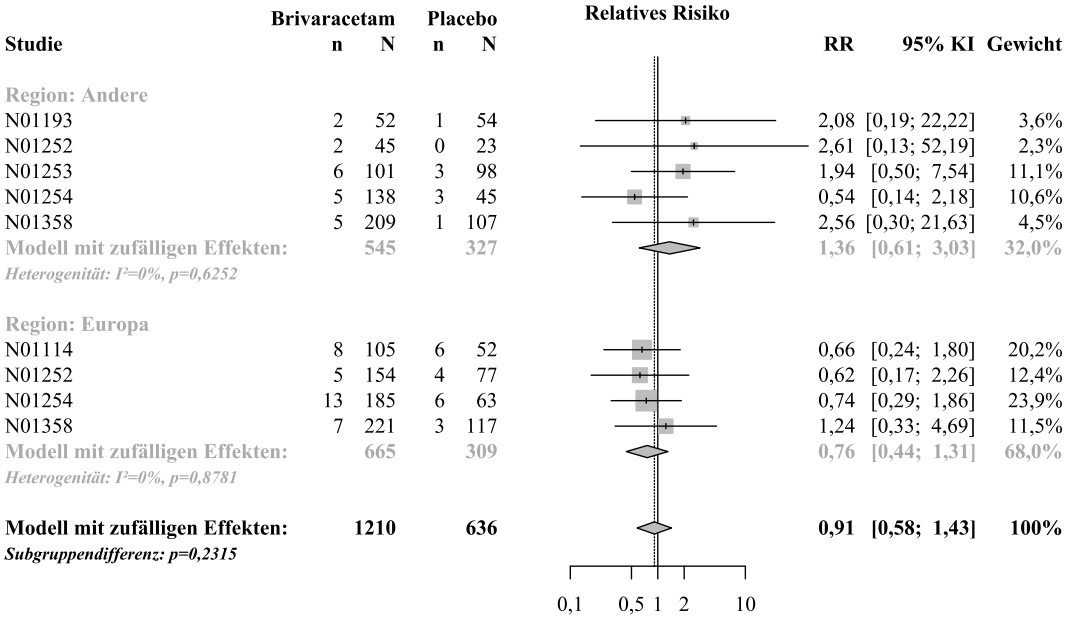
Für den Endpunkt „Somnolenz“ und den indirekten Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) ist bezüglich einer Effektmodifikation ein p-Wert von p=0,0583 zwischen Behandlung und „Geschlecht“ festzustellen. In der Subgruppe „männlich“ zeigte sich ein numerischer Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Lacosamid (Gesamt), während in der Subgruppe „weiblich“ ein gegenteiliger Trend erkennbar ist.

Ein analoges Bild zeigt sich in den Subgruppenanalysen innerhalb der indirekten Vergleiche gegenüber den Einzeldosierungen von Lacosamid (200 mg/Tag; 400 mg/Tag).

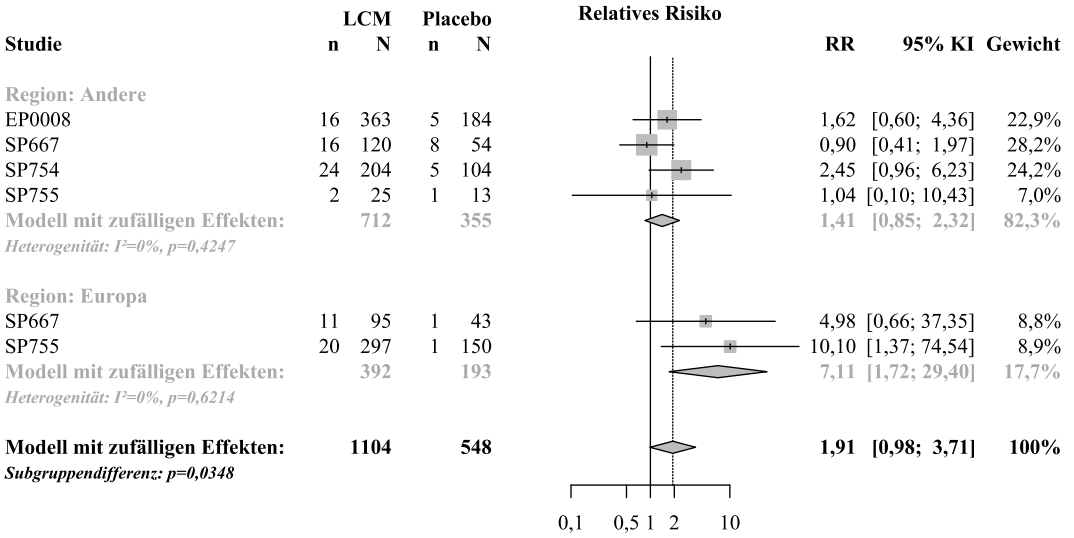
Die Punktschätzer der beiden Subgruppen „männlich“ und „weiblich“ erreichen jeweils keine statistische Signifikanz, somit führen die Ergebnisse zu keiner Veränderung hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam.

Übelkeit (Nausea)

Ergebnisse aus RCT zu Brivaracetam:



Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (Gesamt):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt):

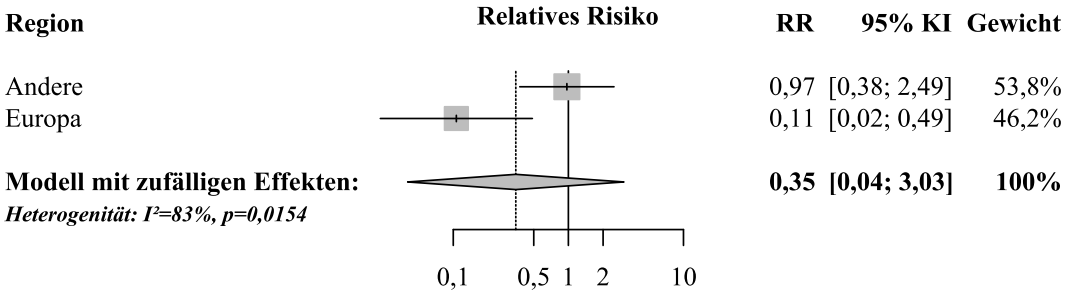
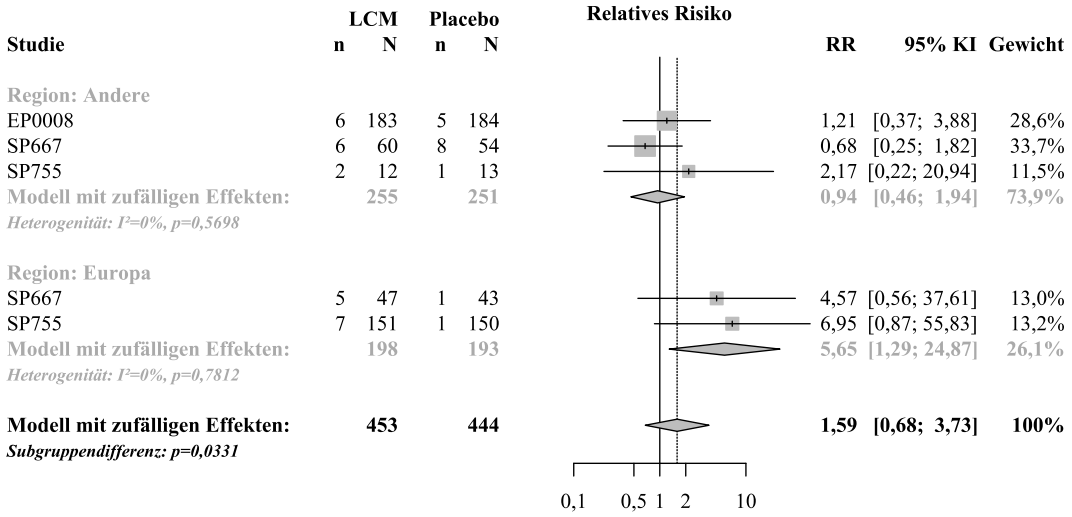


Abbildung 273: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ stratifiziert nach Region

Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (200 mg/Tag):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (200 mg/Tag):

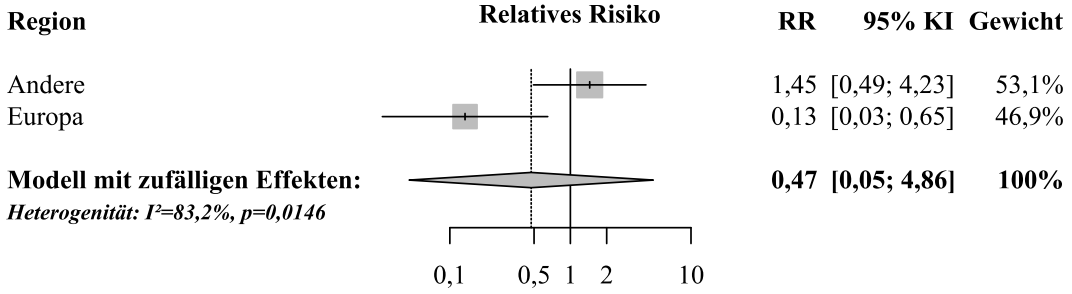
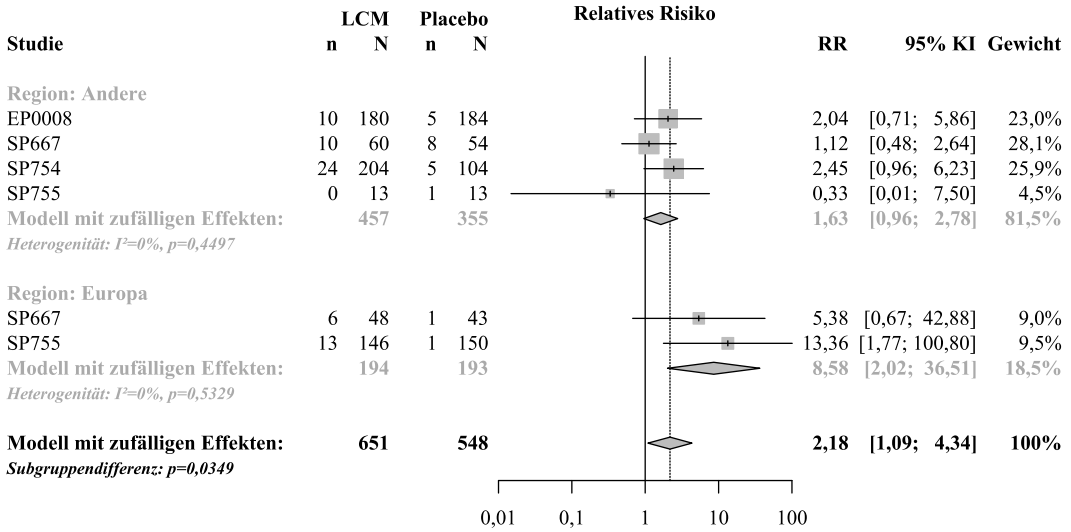


Abbildung 274: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ stratifiziert nach Region - Indirekter Vergleich gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid

Ergebnisse aus RCT zu Lacosamid (400 mg/Tag):



Indirekter Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (400 mg/Tag):

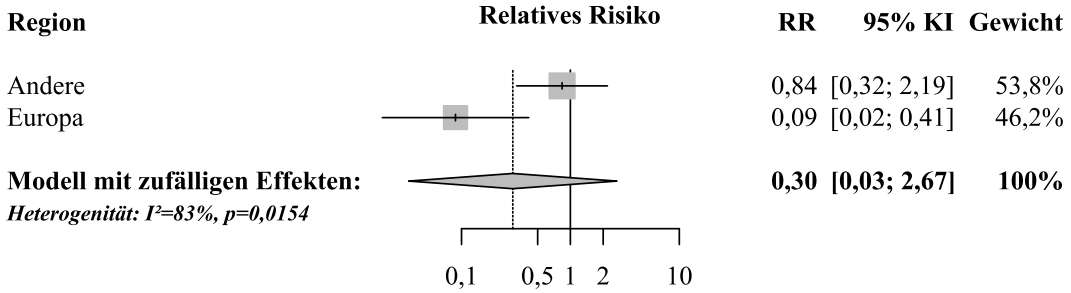


Abbildung 275: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit“ stratifiziert nach Region - Indirekter Vergleich gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid

Für den Endpunkt „Übelkeit“ und den indirekten Vergleich Brivaracetam vs. Lacosamid (Gesamt) ist hinsichtlich einer Effektmodifikation ein p-Wert von p=0,0154 zwischen Behandlung und „Region“ festzustellen. In der Subgruppe „Europa“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu Lacosamid (Gesamt) (p=0,0039), während in der Subgruppe „Andere“ ein numerischer Vorteil erkennbar ist, der keine statistische Signifikanz erreichte (p=0,9502).

Ein analoges Bild zeigte sich in den Subgruppenanalysen innerhalb der indirekten Vergleiche gegenüber der Einzeldosierung 400 mg/Tag Lacosamid. Gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid war in der Subgruppe „Andere“ ein nicht-signifikanter Trend zugunsten von Lacosamid erkennbar.

Insgesamt ist für die Region „Europa“ ein beträchtlicher Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunkts „Übelkeit“ festzustellen. Die Größe des Effekts erreicht hinsichtlich der 400 mg/Tag Dosierung von Lacosamid die Dimension eines so genannten „dramatischen Effekts“, der durch p<0,01 und einem RR von mindestens 10 (bzw. 1/10) definiert ist ((IQWiG, 2015b), Version 4.2, S. 51-52). Für die Region „Europa“ sind beide

Voraussetzungen erfüllt. Der p-Wert für die Region „Europa“ beträgt p=0,0021 <0,01. Auch für die kombinierten Dosierungen bewegt sich der Effekt am Rande eines dramatischen Effektes (RR=0,11; p=0,0039).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand QOLIE-31 liegt zu keinem der Subgruppenfaktoren Alter, Geschlecht, Region oder Anzahl vorherig eingenommener Antikonvulsiva eine signifikante Effektmodifikation mit dem Behandlungsarm vor.

Zusammenfassung

Zu allen Endpunkten der Wirksamkeit, Sicherheit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde anhand des Cochran‘s Q-Tests untersucht, ob es signifikante Effektmodifikationen zwischen der Behandlung (Brivaracetam bzw. Lacosamid) und einem der Subgruppenfaktoren „Geschlecht“, „Alter“, „Krankheitsschwere/-stadium“ oder „Region“ gab. Eine genauere Betrachtung wurde für diejenigen Fälle durchgeführt, in denen eine Interaktion zumindest als möglich erscheint (p-Wert<0,2).

Region

Das deutlichste Interaktionspotenzial ist für den Faktor „Region“ festzustellen. Dieses betrifft die 3 Endpunkte „Schwerwiegende UE“, „UE-Rate“ und „Übelkeit“. Insgesamt ergibt sich für die relevante Region „Europa“ für alle 3 Endpunkte ein noch vorteilhafteres Sicherheitsprofil von Brivaracetam im Vergleich zu Lacosamid.

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ gilt bezüglich der Subgruppe „Europa“ RR=0,15, 95%-KI [0,05; 0,46]; p=0,0009 (versus „Alle Regionen“ mit RR=0,32; 95%-KI [0,15; 0,67]; p=0,0023).

Für den Endpunkt „UE-Rate“ gilt bezüglich der Subgruppe „Europa“: RR=0,77, 95%-KI [0,64; 0,94]; p=0,0110 (versus „Alle Regionen“: RR=0,93; 95%-KI [0,83; 1,05]; p=0,2440).

Für den Endpunkt „Übelkeit“ ergibt sich bezüglich der Subgruppe „Europa“ RR=0,11 mit einem 95%-KI von [0,02; 0,49]; p=0,0039 (versus „Alle Regionen“: RR=0,48; 95%-KI [0,24; 0,95]; p=0,0362).

Wenn der regionale Interaktionseffekt als nicht-zufällig angenommen wird, dann würde sich die Zusatznutzenbewertung nur zum Vorteil von Brivaracetam verändern:

- Endpunkt „Schwerwiegende UE“: Der erhebliche Zusatznutzen von Brivaracetam bleibt für die für die Nutzenbewertung relevante Region „Europa“ unverändert bestehen.

- Endpunkt „UE-Rate“: Weiterhin ist kein Zusatznutzen von Brivaracetam festzustellen, trotz des nun bestehenden signifikanten Vorteils von Brivaracetam für die für die Nutzenbewertung relevante Region „Europa“.

- Endpunkt „Übelkeit“: Es ist ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam für die für die Nutzenbewertung relevante Region „Europa“ festzustellen, der in der Hauptanalyse aller Daten nicht festgestellt werden konnte. In der Hauptanalyse gab es zwar schon signifikante Vorteile von Brivaracetam, die aber noch nicht zu einem Zusatznutzen von Brivaracetam führten.

Letztendlich würde sich also bei der Annahme eines nicht-zufälligen Regionseffektes allein der Endpunkt „Übelkeit“ für die Nutzenbewertung von Brivaracetam verändern. Es würde zusätzlich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam für diesen Endpunkt festgestellt werden können. Somit ist die Veränderung der Nutzenbewertung durch die Betrachtung der Subgruppe „Region“ insgesamt als nicht ausschlaggebend zu bewerten.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalysen nach Geschlecht ergibt sich für die Subgruppe „männlich“ ein Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu weiblichen Patienten hinsichtlich der Endpunkte „Schwerwiegende UE“, „Erbrechen“, und „Somnolenz“.

Eine Interaktion hinsichtlich des Endpunkts „Schwerwiegende UE“ (p=0,1886) wurde durch eine weiterführende doppelt-adjustierte Analyse nach Geschlecht und Region untersucht. Dabei zeigte sich keine weitere Interaktion des Geschlechts innerhalb des dominierenden Subgruppenfaktors „Region“.

Für den Endpunkt „Erbrechen“ zeigen die Ergebnisse im indirekten Vergleich keinen qualitativ unterschiedlichen Gruppenunterschied für die beiden Geschlechter (p=0,1454).

Für den Endpunkt „Somnolenz“ liegt ein qualitativ unterschiedlicher Interaktionseffekt für Männer und Frauen vor (p=0,0583). Da jedoch weder für Frauen noch für Männer signifikante Unterschiede zwischen Brivaracetam und Lacosamid zu beobachten sind, ergibt sich keine Veränderung hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam.

Wenn ein geschlechtsspezifischer Interaktionseffekt als nicht-zufällig angenommen wird, dann würde sich die Zusatznutzenbewertung von Brivaracetam wie folgt verändern:

- Endpunkt „Schwerwiegende UE“: Für die Subgruppe „weiblich“ ist ein erheblicher Zusatznutzen von Brivaracetam festzustellen (p=0,1886). Eine doppelt-adjustierte Analyse, die den dominierenden Regionseffekt miteinschließt (siehe Abbildung 262) zeigt jedoch keinen gesonderten Geschlechtseffekt mehr innerhalb der relevanten Region „Europa“ (p-Wert der Heterogenität: p=0,4079).

- Endpunkt „Erbrechen“: Bezüglich des Endpunkts „Erbrechen“ wäre ein weiterer geringer Zusatznutzen von Brivaracetam für männliche Patienten festzustellen, der für

die Hauptanalyse ohne getrennte Geschlechterbetrachtung nicht festgestellt werden konnte.

- Endpunkt „Somnolenz“: Weiterhin ist kein Zusatznutzen von Brivaracetam festzustellen, es bestehen auch keine signifikanten Unterschiede zwischen Brivaracetam und Lacosamid für die unterschiedlichen Geschlechter.

Wenn der gefundene Interaktionseffekt mit dem Faktor Geschlecht als nicht-zufällig angesehen wird, dann würde bezüglich des Endpunkts „Erbrechen“ ein weiterer geringer Zusatznutzen von Brivaracetam für männliche Patienten festzustellen sein, der für die Hauptanalyse ohne getrennte Geschlechterbetrachtung nicht festgestellt werden konnte. Die Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Schwerwiegende UE“ und „Somnolenz“ führen (teilweise nach ergänzenden Analysen) zu keiner Neubewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam führen.

Krankheitsschwere/-stadium

Für die Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere/-stadium ergibt sich für die Patienten der Subgruppe „>2 vorherig eingenommener Antikonvulsiva“ ein Vorteil von Brivaracetam hinsichtlich des Endpunkts „Kopfschmerzen“. Es liegt ein potenzieller Interaktionseffekt vor (p=0,0194).

Wenn ein Interaktionseffekt gemäß Krankheitsschwere/-stadium als nicht-zufällig angenommen wird, dann würde sich die Zusatznutzenbewertung von Brivaracetam wie folgt verändern: Endpunkt „Kopfschmerzen“: Es ist ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam bei der Subgruppe „>2 vorherig eingenommener Antikonvulsiva“ festzustellen.

Alter

Es konnten keine Interaktionseffekte hinsichtlich des Alters festgestellt werden.

Zusammenfassung für alle Subgruppenanalyen

Die Betrachtung der verschiedenen Subgruppenanalysen führte zu keiner abweichenden Einschätzung des Zusatznutzens von Brivaracetam, d.h., kein Zusatznutzen, der in der Hauptanalyse für Brivaracetam gefunden wurde, wird durch die verschiedenen Betrachtungen der Subgruppenanalysen aufgehoben.

Es können stattdessen für verschiedene Subgruppen weitere einzelne Zusatznutzen von Brivaracetam abgeleitet werden. Allerdings wird darauf verzichtet, diese Ergebnisse als bestätigt zu interpretieren, da eine Vielzahl von statistischen Tests durchgeführt wurde.

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

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-F. 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-F.

Tabelle 4-229: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

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 4-230: 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-F. 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-F.

Tabelle 4-231: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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.***

Nicht zutreffend.

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-232: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte 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.

Nicht zutreffend.

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. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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.***

Nicht zutreffend.

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.

Der Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zVT wird anhand von indirekten Vergleichen über den Brückenkomparator "Placebo" für die in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen patientenrelevanten Endpunkte hergeleitet. Als Vergleichswirkstoffe werden Lacosamid und Eslicarbazepin verwendet, siehe Abschnitt 4.2. Für den indirekten Vergleich gegen Lacosamid werden die Placebo-kontrollierten Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 herangezogen. Für den indirekten Vergleich gegen Eslicarbazepin werden die Placebo-kontrollierten Studien BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 verwendet. Die Ergebnisse der Placebo-kontrollierten Studien zu Brivaracetam sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben und werden zur Durchführung der indirekten Vergleiche verwendet. Im Folgenden wird nur auf die Ergebnisse der indirekten Vergleiche eingegangen. Die Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analysen zu den Vergleichswirkstoffen finden sich im Abschnitt 4.3.2.1.3.

Es wurden indirekte Vergleiche sowohl gegen die beiden Vergleichswirkstoffe allein als auch gegen die kombinierten Ergebnisse zu beiden Vergleichswirkstoffen durchgeführt. Die Ergebnisse zu Brivaracetam wurden für alle zugelassenen Dosierungen zusammengenommen, da die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam für die verschiedenen zugelassenen Dosierungen keine signifikanten Unterschiede für die betrachteten Endpunkte aufweist (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Demgegenüber weisen die Dosierungen der Vergleichswirkstoffe deutliche Unterschiede hinsichtlich der Sicherheitsparameter innerhalb des zugelassenen Bereichs auf. Somit wurden indirekte Vergleiche sowohl gegen die einzelnen zugelassenen Dosierungen der Vergleichswirkstoffe als auch gegen die zusammengenommenen Dosierungen der Vergleichswirkstoffe dargestellt.

Darüber hinaus wurde auch ein indirekter Vergleich gegen die kombinierten Ergebnisse zu beiden Vergleichswirkstoffen durchgeführt (zusammengenommene Dosierungen). Unter kombinierten Ergebnissen werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse aller 9 Vergleichsstudien verstanden (4 Lacosamid-Studien und 5 Eslicarbazepin-Studien).

Die Analyse zusammengenommener Dosierungen (gepoolter Dosierungen) zu einzelnen Vergleichswirkstoffen wird in den Ergebnisbeschreibungen auch durch den Zusatz „(Gesamt)" kenntlich gemacht, bzw. als „Gesamt" bezeichnet.

Zusammenfassung des Indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ aus RCT

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-22). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-70). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte bei dem Endpunkt „Anfallsfreiheit“ einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,64; 95%-KI [0,12; 3,35]; p=0,5975) (Abbildung 73).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-22). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-71). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte bei dem Endpunkt „Anfallsfreiheit“ einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,82; 95%-KI [0,15; 4,66]; p=0,8252) (Abbildung 74).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-22). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-72). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte bei dem Endpunkt „Anfallsfreiheit“ einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,69; 95%-KI [0,15; 3,19]; p=0,6350) (Abbildung 75).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-22). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-201, BIA-2093-301 und BIA-2093-302 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-73). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator

"Placebo" zeigte bei dem Endpunkt „Anfallsfreiheit" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin (RR=0,18; 95%-KI [0,05; 0,64]; p=0,0085) (Abbildung 76).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-22). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-74). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte bei dem Endpunkt „Anfallsfreiheit" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,43; 95%-KI [0,14; 1,31]; p=0,1360) (Abbildung 77).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-22). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-75). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte bei dem Endpunkt „Anfallsfreiheit" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,56; 95%-KI [0,18; 1,73]; p=0,3182) (Abbildung 78).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-22). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-76). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte bei dem Endpunkt „Anfallsfreiheit" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,51; 95%-KI [0,15; 1,74]; p=0,2833) (Abbildung 79).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-22). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die

Datenlage der Meta-Analyse homogen (Abbildung 72). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte bei dem Endpunkt „Anfallsfreiheit" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,59; 95%-KI [0,20; 1,80]; p=0,3574) (Abbildung 83).

Zusammenfassung des Indirekten Vergleichs für den Endpunkt „50%-Responder-Rate" aus RCT

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-25). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-80). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,91; 95%-KI [0,68; 1,22]; p=0,5361) (Abbildung 93).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-25). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-81). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate" **keine statistische Signifikanz** (RR=1,13; 95%-KI [0,85; 1,51]; p=0,3954) (Abbildung 94).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-25). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-82). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate" **keine statistische Signifikanz** (RR=1,04; 95%-KI [0,79; 1,38]; p=0,7789) (Abbildung 95).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-25). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-201, BIA-2093-301 und BIA-2093-302 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-83). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,71; 95%-KI [0,49; 1,03]; p=0,0679) (Abbildung 96).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-25). Bei den Placebo-kontrollierten 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 ergab eine Meta-Analyse einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2) (Tabelle 4-84). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,96; 95%-KI [0,70; 1,32]; p=0,7940) (Abbildung 97).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-25). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-86). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate" **keine statistische Signifikanz** (RR=1,14; 95%-KI [0,87; 1,51]; p=0,3384) (Abbildung 98).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-25). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-87). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate" **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen Brivaracetam und Eslicarbazepin (Gesamt) (RR=0,99; 95%-KI [0,77; 1,28]; p=0,9486) (Abbildung 99).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-25). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Abbildung 92). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte bei dem Endpunkt „50%-Responder-Rate" **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen Brivaracetam und Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) (RR=1,01; 95%-KI [0,81; 1,27]; p=0,9065) (Abbildung 103).

Zusammenfassung des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" aus RCT

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" setzt sich aus den folgenden Parametern zusammen: „Schwerwiegende UE", „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE", „UE-Rate", und die UE während der Behandlung, die mit der Ausnahme von Nasopharyngitis mit einer Inzidenz von mindestens 5% auftraten (oder die mehr als einmal in Publikationen zum Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin berichtet wurden).

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-28). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-91). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwerwiegende UE" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid (RR=0,36; 95%-KI [0,16; 0,83]; p=0,0160) (Abbildung 212).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-28). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-92). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwerwiegende UE" einen **statistisch signifikanten Vorteil von**

Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid (RR=0,30; 95%-KI [0,14; 0,63]; p=0,0015) (Abbildung 213).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-28). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-93). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwerwiegende UE" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Lacosamid (Gesamt) (RR=0,32; 95%-KI [0,15; 0,67]; p=0,0023) (Abbildung 214).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-28). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301 und BIA-2093-302 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-94). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwerwiegende UE" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,29; 95%-KI [0,04; 1,98]; p=0,2061) (Abbildung 215).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-28). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-95). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwerwiegende UE" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin (RR=0,34; 95%-KI [0,12; 0,98]; p=0,0457) (Abbildung 216).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-28). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-96). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwerwiegende UE" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine**

statistische Signifikanz erreichte (RR=0,59; 95%-KI [0,20; 1,71]; p=0,3314) (Abbildung 217).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-28). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-97). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwerwiegende UE" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,46; 95%-KI [0,20; 1,04]; p=0,0620) (Abbildung 218).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-28). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Abbildung 113). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwerwiegende UE" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) (RR=0,36; 95%-KI [0,19; 0,70]; p=0,0023) (Abbildung 220).

Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-29). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-98). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE" **keine statistische Signifikanz** (RR=1,32; 95%-KI [0,59; 2,97]; p=0,5008) (Abbildung 212).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-29). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-99). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid (RR=0,52; 95%-KI [0,28; 0,97]; p=0,0386) (Abbildung 213).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-29). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-100). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,71; 95%-KI [0,39; 1,30]; p=0,2681) (Abbildung 214).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-29). Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301 und BIA-2093-302 ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2) (Tabelle 4-101). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,72; 95%-KI [0,17; 3,11]; p=0,6637) (Abbildung 215).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-29). Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2) (Tabelle 4-103). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche

aufgrund UE“ einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,77; 95%-KI [0,35; 1,69]; p=0,5131) (Abbildung 216).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-29). Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage mit p=0,1419 und mäßig gleichgerichteten Effekten (Tabelle 4-105). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit: die Ergebnissicherheit für diesen Vergleich wird als „Anhaltspunkt“ und nicht als „Hinweis“ gewertet, siehe Abschnitt 4.4.1. Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin (RR=0,42; 95%-KI [0,20; 0,897]; p=0,0247) (Abbildung 217).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-29). Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2) (Tabelle 4-107). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,69; 95%-KI [0,34; 1,42]; p=0,3183) (Abbildung 218).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-29). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Abbildung 121). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,67; 95%-KI [0,38; 1,18]; p=0,1626) (Abbildung 220).

UE-Rate

Für die UE-Rate wurde auch das Odds Ratio als Effektmaß herangezogen. Für Eslicarbazepin ergab sich dadurch eine teilweise wesentlich verbesserte Homogenität der Datenlage, während für Lacosamid und für die kombinierten Ergebnisse von Lacosamid und Eslicarbazepin keine Verbesserung gegenüber dem Relativen Risiko festgestellt werden konnte.

Insofern werden für den Vergleich gegen Eslicarbazepin die Odds Ratio-Ergebnisse dann als entscheidend eingestuft, wenn zumindest ein Hinweis auf Heterogenität für das RR vorliegt (dies ist der Fall für 1200mg/Tag Eslicarbazepin und den zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin), während ansonsten das Relative Risiko als das entscheidende Effektmaß bestehen bleibt.

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-30). Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage ($p<0,2$) (Tabelle 4-109). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „UE-Rate" **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen Brivaracetam und 200 mg/Tag Lacosamid (RR=1,00; 95%-KI [0,85; 1,19]; p=0,9661) (Abbildung 212).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-30). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-111). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „UE-Rate" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid (RR=0,90; 95%-KI [0,82; 0,997]; p=0,0431) (Abbildung 213).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-30). Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage ($p<0,2$) (Tabelle 4-112). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „UE-Rate" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,93; 95%-KI [0,83; 1,05]; p=0,2440) (Abbildung 214).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-30). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301 und BIA-2093-302 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (

Tabelle 4-114). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „UE-Rate" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,90; 95%-KI [0,75; 1,09]; p=0,2827) (Abbildung 215).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-30). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-115). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „UE-Rate" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin (RR=0,86; 95%-KI [0,76; 0,98]; p=0,0195) (Abbildung 216).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-30). Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 zeigte eine signifikant heterogene Datenlage (p<0,05) mit mäßig gleichgerichteten Effekten (Tabelle 4-116). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „UE-Rate" einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin (RR=0,75; 95%-KI [0,62; 0,92]; p=0,0062) (Abbildung 217). Für das Effektmaß Odds Ratio ist bei einer homogenen Datenlage für Eslicarbazepin ebenso ein **statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin festzustellen (OR=0,48; 95%-KI [0,35; 0,68]; p<0,0001).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-30). Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (Tabelle 4-118). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Der indirekte Vergleich dieser

Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „UE-Rate" einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin (Gesamt) (RR=0,84; 95%-KI [0,72; 0,98]; p=0,0293) (Abbildung 218). Für das Effektmaß Odds Ratio ist bei einer homogenen Datenlage für Eslicarbazepin ebenso ein **statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam** festzustellen (OR=0,67; 95%-KI [0,48; 0,93]; p=0,0177).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-30). Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie der Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 zeigte eine signifikant heterogene Datenlage (p<0,05) (Abbildung 138). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „UE-Rate" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) (RR=0,89; 95%-KI [0,80; 0,99]; p=0,0384) (Abbildung 220). Nach einer Sensitivitätsanalyse ohne die Studie EP0008 ergab sich eine homogene Datenlage mit RR=0,87; 95%-KI [0,78; 0,96]; p=0,0068.

Ataxie/abnormale Koordination

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-31). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-121). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,77; 95%-KI [0,14; 4,11]; p=0,7590) (Abbildung 212).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-31). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-122). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo"

zeigte für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,34; 95%-KI [0,08; 1,40]; p=0,1346) (Abbildung 213).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-31). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-123). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,45; 95%-KI [0,11; 1,84]; p=0,2646) (Abbildung 214).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-31). Für den indirekten Vergleich wurde die Placebo-kontrollierte 400 mg/Tag Eslicarbazepin- Studie BIA-2093-302 hinzugezogen (Tabelle 4-124). Dieser Vergleich über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ **keine statistische Signifikanz** (RR=1,56; 95%-KI [0,29; 8,56]; p=0,6070) (Abbildung 215).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-31). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-302 und BIA-2093-303 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-125). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,65; 95%-KI [0,14; 2,96]; p=0,5815) (Abbildung 216).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-31). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-302 und BIA-2093-303 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-126). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,64; 95%-KI [0,14; 2,92]; p=0,5677) (Abbildung 217).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-31). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-302 und BIA-2093-303 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-127). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,77; 95%-KI [0,18; 3,32]; p=0,7225) (Abbildung 218).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-31). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie den Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-302 und BIA-2093-303 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Abbildung 147). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,57; 95%-KI [0,15; 2,14]; p=0,4048) (Abbildung 220).

Diplopie

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-32). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-128). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Diplopie" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,27; 95%-KI [0,06; 1,15]; p=0,0773) (Abbildung 212).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-32). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-129). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo"

zeigte für den Endpunkt „Diplopie“ einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid (RR=0,18; 95%-KI [0,05; 0,65]; p=0,0088) (Abbildung 213).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-32). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-130). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Diplopie“ einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Lacosamid (Gesamt) (RR=0,21; 95%-KI [0,06; 0,77]; p=0,0184) (Abbildung 214).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-32). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301 und BIA-2093-302 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-131). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Diplopie“ einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,43; 95%-KI [0,09; 2,01]; p=0,2847) (Abbildung 215).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-32). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-132). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Diplopie“ einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,27; 95%-KI [0,08; 1,001]; p=0,0501) (Abbildung 216).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-32). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-133). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Diplopie“ einen **statistisch**

signifikanten Vorteil von Brivaracetam gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin (RR=0,23; 95%-KI [0,06; 0,84]; p=0,0264) (Abbildung 217).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-32). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (

Tabelle 4-134). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Diplopie" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Eslicarbazepin (Gesamt) (RR=0,27; 95%-KI [0,08; 0,97]; p=0,0439) (Abbildung 218).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-32). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie den Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Abbildung 155). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Diplopie" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) (RR=0,24; 95%-KI [0,07; 0,79]; p=0,0183) (Abbildung 220).

Erbrechen

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-33). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-135). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Erbrechen" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,68; 95%-KI [0,23; 2,01]; p=0,4836) (Abbildung 212).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-33). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-136). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Erbrechen" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid (RR=0,36; 95%-KI [0,14; 0,94]; p=0,0373) (Abbildung 213).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-33). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-137). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Erbrechen" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,45; 95%-KI [0,17; 1,15]; p=0,0950) (Abbildung 214).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-33). Für den indirekten Vergleich konnte die Placebo-kontrollierte 400 mg/Tag Eslicarbazepin- Studie BIA-2093-302 hinzugezogen werden (Tabelle 4-138). Dieser Vergleich über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Erbrechen" **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen Brivaracetam und 400 mg/Tag Eslicarbazepin (RR=1,00; 95%-KI [0,20; 5,16]; p=0,9962) (Abbildung 215).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-33). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-139). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Erbrechen" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,56; 95%-KI [0,20; 1,63]; p=0,2901) (Abbildung 216).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-33). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-140). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Erbrechen" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin (RR=0,34; 95%-KI [0,12; 0,98]; p=0,0456) (Abbildung 217).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-33). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-141). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Erbrechen" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,45; 95%-KI [0,17; 1,23]; p=0,1200) (Abbildung 218).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-33). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Abbildung 162). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Erbrechen" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,44; 95%-KI [0,19; 1,04]; p=0,0604) (Abbildung 220).

Fatigue

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-34). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-142). Der

indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Fatigue“ einen numerischen Unterschied zugunsten 200 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=1,37; 95%-KI [0,58; 3,22]; p=0,4692) (Abbildung 212).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-34). Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2) (Tabelle 4-143). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Fatigue“ einen numerischen Unterschied zugunsten 400 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=1,79; 95%-KI [0,71; 4,50]; p=0,2163) (Abbildung 213).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-34). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-145). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Fatigue“ einen numerischen Unterschied zugunsten Lacosamid (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=1,83; 95%-KI [0,84; 3,99]; p=0,1294) (Abbildung 214).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-34). Für den indirekten Vergleich wurde die Placebo-kontrollierte 400 mg/Tag Eslicarbazepin- Studie BIA-2093-302 hinzugezogen (Tabelle 4-146). Dieser Vergleich über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Fatigue“ einen numerischen Unterschied zugunsten 400 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=2,68; 95%-KI [0,69; 10,42]; p=0,1540) (Abbildung 215).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-34). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-302 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-147). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für

den Endpunkt „Fatigue“ einen numerischen Unterschied zugunsten 800 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=1,86; 95%-KI [0,76; 4,60]; p=0,1759) (Abbildung 216).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-34). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-302 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-148). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Fatigue“ einen numerischen Unterschied zugunsten 1200 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=1,31; 95%-KI [0,56; 3,08]; p=0,5350) (Abbildung 217).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-34). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-302 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-149). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Fatigue“ einen numerischen Unterschied zugunsten Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=1,64; 95%-KI [0,74; 3,62]; p=0,2251) (Abbildung 218).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-34). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-302 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Abbildung 169). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Fatigue“ einen numerischen Unterschied zugunsten Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=1,76; 95%-KI [0,94; 3,31]; p=0,0780) (Abbildung 220).

Kopfschmerzen

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-35). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-150). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Kopfschmerzen" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,68; 95%-KI [0,41; 1,14]; p=0,1467) (Abbildung 212).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-35). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-151). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Kopfschmerzen" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid (RR=0,61; 95%-KI [0,37; 0,9998]; p=0,0499) (Abbildung 213).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-35). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-152). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Kopfschmerzen" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,65; 95%-KI [0,42; 1,01]; p=0,0556) (Abbildung 214).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-35). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301 und BIA-2093-302 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-153). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Kopfschmerzen" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber

400 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,76; 95%-KI [0,37; 1,56]; p=0,4486) (Abbildung 215).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-35). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-154). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Kopfschmerzen" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,74; 95%-KI [0,44; 1,26]; p=0,2692) (Abbildung 216).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-35). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-155). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Kopfschmerzen" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin (RR=0,59; 95%-KI [0,37; 0,93]; p=0,0248) (Abbildung 217).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-35). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-156). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Kopfschmerzen" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,70; 95%-KI [0,45; 1,11]; p=0,1293) (Abbildung 218).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-35). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Abbildung 177). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Kopfschmerzen" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber

Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) (RR=0,69; 95%-KI [0,47; 0,996]; p=0,0478) (Abbildung 220).

Schwindel

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-36). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-157). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwindel" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,83; 95%-KI [0,49; 1,41]; p=0,4951) (Abbildung 212).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-36). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-158). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwindel" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid (RR=0,49; 95%-KI [0,30; 0,78]; p=0,0025) (Abbildung 213).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-36). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-159). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwindel" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Lacosamid (Gesamt) (RR=0,57; 95%-KI [0,36; 0,91]; p=0,0177) (Abbildung 214).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-36). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien

BIA-2093-301 und BIA-2093-302 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-160). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwindel" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,75; 95%-KI [0,36; 1,55]; p=0,4321) (Abbildung 215).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-36). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-161). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwindel" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,71; 95%-KI [0,41; 1,24]; p=0,2277) (Abbildung 216).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-36). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (

Tabelle 4-162). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwindel" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin (RR=0,48; 95%-KI [0,30; 0,78]; p=0,0028) (Abbildung 217).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-36). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-163). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwindel" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Eslicarbazepin (Gesamt) (RR=0,62; 95%-KI [0,39; 0,99]; p=0,0446) (Abbildung 218).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-36). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien

EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Abbildung 185). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Schwindel" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) (RR=0,58; 95%-KI [0,38; 0,89]; p=0,0114) (Abbildung 220).

Somnolenz

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-37). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-164). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Somnolenz" einen numerischen Unterschied zugunsten 200 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=1,19; 95%-KI [0,62; 2,28]; p=0,5986) (Abbildung 212).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-37). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-165). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Somnolenz" einen numerischen Unterschied zugunsten 400 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=1,10; 95%-KI [0,63; 1,93]; p=0,7445) (Abbildung 213).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-37). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-166). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Somnolenz" einen numerischen Unterschied zugunsten Lacosamid (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=1,17; 95%-KI [0,68; 2,00]; p=0,5802) (Abbildung 214).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-37). Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301 und BIA-2093-302 ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2) (Tabelle 4-167). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Somnolenz" einen numerischen Unterschied zugunsten 400 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=1,48; 95%-KI [0,47; 4,67]; p=0,5081) (Abbildung 215).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-37). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-168). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Somnolenz" einen numerischen Unterschied zugunsten 800 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=1,47; 95%-KI [0,84; 2,56]; p=0,1781) (Abbildung 216).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-37). Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2) (Tabelle 4-169). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Somnolenz" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,96; 95%-KI [0,49; 1,89]; p=0,9022) (Abbildung 217).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-37). Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2) (Tabelle 4-171). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Somnolenz" einen

numerischen Unterschied zugunsten Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=1,19; 95%-KI [0,65; 2,19]; p=0,5739) (Abbildung 218).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-37). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Abbildung 193). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Somnolenz" einen numerischen Unterschied zugunsten Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=1,22; 95%-KI [0,78; 1,92]; p=0,3774) (Abbildung 220).

Übelkeit

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-38). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-173). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Übelkeit" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,62; 95%-KI [0,26; 1,48]; p=0,2796) (Abbildung 212).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-38). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-174). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Übelkeit" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid (RR=0,42; 95%-KI [0,22; 0,82]; p=0,0111) (Abbildung 213).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-38). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-175). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Übelkeit" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Lacosamid (Gesamt) (RR=0,48; 95%-KI [0,24; 0,95]; p=0,0362) (Abbildung 214).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-38). Für den indirekten Vergleich wurde die Placebo-kontrollierte 400 mg/Tag Eslicarbazepin- Studie BIA-2093-302 hinzugezogen (Tabelle 4-176). Dieser Vergleich über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Übelkeit" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,49; 95%-KI [0,14; 1,75]; p=0,2745) (Abbildung 215).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-38). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-177). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Übelkeit" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,51; 95%-KI [0,24; 1,09]; p=0,0840) (Abbildung 216).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-38). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-178). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Übelkeit" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin (RR=0,29; 95%-KI [0,14; 0,60]; p=0,0009) (Abbildung 217).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-38). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (

Tabelle 4-179). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Übelkeit" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Eslicarbazepin (Gesamt) (RR=0,39; 95%-KI [0,19; 0,79]; p=0,0092) (Abbildung 218).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-38). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-302, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Abbildung 200). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Übelkeit" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) (RR=0,43; 95%-KI [0,24; 0,75]; p=0,0034) (Abbildung 220).

Verschwommenes Sehen

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-39). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-180). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen" **keine statistische Signifikanz** (RR=2,11; 95%-KI [0,48; 9,25]; p=0,3221) (Abbildung 212).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle

4-39). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-181). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen" **keine statistische Signifikanz** (RR=0,74; 95%-KI [0,20; 2,69]; p=0,6428) (Abbildung 213).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-39). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-182). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen" **keine statistische Signifikanz** (RR=0,98; 95%-KI [0,27; 3,55]; p=0,9695) (Abbildung 214).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-39). Für den indirekten Vergleich wurde die Placebo-kontrollierte 400 mg/Tag Eslicarbazepin- Studie BIA-2093-302 hinzugezogen (Tabelle 4-183). Dieser Vergleich über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,63; 95%-KI [0,09; 4,28]; p=0,6397) (Abbildung 215).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-39). Für den indirekten Vergleich wurde die Placebo-kontrollierte 800 mg/Tag Eslicarbazepin- Studie BIA-2093-302 hinzugezogen (Tabelle 4-184). Dieser Vergleich über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,58; 95%-KI [0,09; 3,87]; p=0,5767) (Abbildung 216).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-39). Für den indirekten Vergleich wurde die Placebo-kontrollierte 1200 mg/Tag Eslicarbazepin- Studie BIA-2093-302 hinzugezogen (Tabelle 4-185). Dieser Vergleich über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen" einen

numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,65; 95%-KI [0,10; 4,37]; p=0,6549) (Abbildung 217).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-39). Für den indirekten Vergleich wurde die Placebo-kontrollierte Eslicarbazepin (Gesamt)-Studie BIA-2093-302 hinzugezogen (Tabelle 4-186). Dieser Vergleich über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,62; 95%-KI [0,10; 3,81]; p=0,6055) (Abbildung 218).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-39). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie der Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studie BIA-2093-302 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Abbildung 204). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt), der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,91; 95%-KI [0,26; 3,21]; p=0,8799) (Abbildung 220).

Vertigo

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-40). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-187). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Vertigo" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid (RR=0,26; 95%-KI [0,07; 0,91]; p=0,0358) (Abbildung 212).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle

4-40). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-188). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Vertigo" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid (RR=0,25; 95%-KI [0,07; 0,89]; p=0,0318) (Abbildung 213).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-40). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-189). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Vertigo" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Lacosamid (Gesamt) (RR=0,26; 95%-KI [0,08; 0,88]; p=0,0301) (Abbildung 214).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

400 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-40). Für den indirekten Vergleich wurde die Placebo-kontrollierte 400 mg/Tag Eslicarbazepin- Studie BIA-2093-301 hinzugezogen (Tabelle 4-190). Dieser Vergleich über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Vertigo" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,51; 95%-KI [0,04; 6,03]; p=0,5938) (Abbildung 215).

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-40). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-191). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Vertigo" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (RR=0,25; 95%-KI [0,05; 1,19]; p=0,0815) (Abbildung 216).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-40). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-192). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator

"Placebo" zeigte für den Endpunkt „Vertigo" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin (RR=0,11; 95%-KI [0,03; 0,47]; p=0,0029) (Abbildung 217).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-40). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-193). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Vertigo" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Eslicarbazepin (Gesamt) (RR=0,17; 95%-KI [0,04; 0,71]; p=0,0152) (Abbildung 218).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM/ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-40). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien EP0008, SP667, SP754 und SP755 sowie den Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studien BIA-2093-301, BIA-2093-303 und BIA-2093-304 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Abbildung 211). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Vertigo" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** gegenüber Lacosamid/Eslicarbazepin (Gesamt) (RR=0,21; 95%-KI [0,07; 0,59]; p=0,0032) (Abbildung 220).

Zusammenfassung des Indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität" anhand QOLIE-31 aus RCT

In der Beschreibung der indirekten Vergleiche zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird vereinfachend nur von einer Datenerhebung anhand des QOLIE-31 gesprochen, obwohl die Ergebnisse zu Brivaracetam anhand des Fragebogens QOLIE-31-P erhoben wurden. Beide Fragebögen sind für die in der vorliegenden Zusatznutzenbewertung durchgeführten Analysen äquivalent, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität" besteht aus dem Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31" und aus den Subscores „Kognitive Funktion", „Emotionales Wohlergehen", „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion", „Energie/Erschöpfung", „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste", „Effekte der Medikation", „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität" und dem Item „Gesundheitsstatus".

Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-43). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-197). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den Behandlungen mit Brivaracetam und 200 mg/Tag Lacosamid (SMD=0,01; 95%-KI [-0,21; 0,23]; p=0,9171) (Abbildung 251).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-43). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-198). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ **keine statistische Signifikanz** (SMD=0,03; 95%-KI [-0,16; 0,22]; p=0,7649) (Abbildung 252).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-43). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-199). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ **keine statistische Signifikanz** (SMD=0,04; 95%-KI [-0,13; 0,21]; p=0,6586) (Abbildung 253).

Ergebnisse Brivaracetam – Eslicarbazepin

800 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-43). Für den indirekten Vergleich wurde die Placebo-kontrollierte 800 mg/Tag Eslicarbazepin- Studie BIA-2093-304 hinzugezogen (Tabelle 4-200). Dieser Vergleich über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ **keine statistische Signifikanz** (SMD=-0,09; 95%-KI [-0,30; 0,13]; p=0,4190) (Abbildung 254).

1200 mg/Tag Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-43). Für den indirekten Vergleich wurde die Placebo-kontrollierte 1200 mg/Tag Eslicarbazepin- Studie BIA-2093-304 hinzugezogen (Tabelle 4-201). Dieser Vergleich über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31" **keine statistische Signifikanz** (SMD=-0,06; 95%-KI [-0,27; 0,16]; p=0,6123) (Abbildung 255).

Eslicarbazepin (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-43). Für den indirekten Vergleich wurde das gewichtete Mittel der Dosen 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag Eslicarbazepin der Placebo-kontrollierten Studie BIA-2093-304 verwendet (Tabelle 4-201). Der Vergleich über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31" **keine statistische Signifikanz** (SMD=-0,08; 95%-KI [-0,27; 0,12]; p=0,4429) (Abbildung 256).

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid/Eslicarbazepin

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-ESL wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-43). Zudem war bei der Meta-Analyse mit den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien, SP667, SP754 und SP755 sowie der Placebo-kontrollierten Eslicarbazepin (Gesamt)-Studie BIA-2093-304 die Datenlage homogen (Abbildung 226). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31" **keine statistische Signifikanz** (SMD=0,00; 95%-KI [-0,15; 0,15]; p=0,9820) (Abbildung 257).

QOLIE-31 Subscore „Kognitive Funktion"

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-44). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-203). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Kognitive Funktion" **keine statistische Signifikanz** (SMD=-0,06; 95%-KI [-0,28; 0,16]; p=0,5877) (Abbildung 251).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-44). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-204). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Kognitive Funktion" **keine statistische Signifikanz** (SMD=0,02; 95%-KI [-0,21; 0,24]; p=0,8961) (Abbildung 252).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-44). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-205). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Kognitive Funktion" **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen Brivaracetam und Lacosamid (Gesamt) (SMD=0,01; 95%-KI [-0,20; 0,22]; p=0,9079) (Abbildung 253).

QOLIE-31 Subscore „Emotionales Wohlergehen"

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-45). Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667 und SP755 ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (p<0,2) (Tabelle 4-206). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Emotionales Wohlergehen" **keine statistische Signifikanz** (SMD=0,22; 95%-KI [-0,20; 0,63]; p=0,3091) (Abbildung 251).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-45). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-207). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Emotionales Wohlergehen" **keine statistische Signifikanz** (SMD=0,09; 95%-KI [-0,09; 0,28]; p=0,3224) (Abbildung 252).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-45). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-208). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Emotionales Wohlergehen" **keine statistische Signifikanz** (SMD=0,13; 95%-KI [-0,06; 0,32]; p=0,1748) (Abbildung 253).

QOLIE-31 Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion"

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-46). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-209). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion" **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen Brivaracetam und 200 mg/Tag Lacosamid (SMD=-0,01; 95%-KI [-0,24; 0,22]; p=0,9551) (Abbildung 251).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-46). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-210). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion" **keine statistische Signifikanz** (SMD=0,05; 95%-KI [-0,15; 0,25]; p=0,6521) (Abbildung 252).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-46). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-211). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion" **keine statistische Signifikanz** (SMD=0,03; 95%-KI [-0,16; 0,22]; p=0,7304) (Abbildung 253).

QOLIE-31 Subscore „Energie/Erschöpfung“

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-47). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-212). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ **keine statistische Signifikanz** (SMD=-0,02; 95%-KI [-0,24; 0,20]; p=0,8511) (Abbildung 251).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-47). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-213). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ **keine statistische Signifikanz** (SMD=-0,13; 95%-KI [-0,32; 0,05]; p=0,1633) (Abbildung 252).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-47). Zudem war auch bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-214). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ **keine statistische Signifikanz** (SMD=-0,08; 95%-KI [-0,26; 0,09]; p=0,3480) (Abbildung 253).

QOLIE-31 Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (Tabelle 4-48). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667 und SP755 war die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-215). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ **keine statistisch signifikanten Unterschiede**

zwischen den Behandlungsarmen Brivaracetam und 200 mg/Tag Lacosamid (SMD=0,01; 95%-KI [-0,26; 0,28]; p=0,9454) (Abbildung 251).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (Tabelle 4-48). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667, SP754 und SP755 war die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-216). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste" **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen Brivaracetam und 400 mg/Tag Lacosamid (SMD=0,00; 95%-KI [-0,24; 0,25]; p=0,9679) (Abbildung 252).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (Tabelle 4-48). Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien SP667, SP754 und SP755 war die Datenlage der Meta-Analyse homogen (Tabelle 4-217). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste" **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen Brivaracetam und Lacosamid (Gesamt) (SMD=0,01; 95%-KI [-0,22; 0,25]; p=0,9182) (Abbildung 253).

QOLIE-31 Subscore „Effekte der Medikation"

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-50). Zudem war bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667 und SP755 die Datenlage homogen (Tabelle 4-218). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Effekte der Medikation" einen numerischen Vorteil von Brivaracetam im Vergleich zu 200 mg/Tag Lacosamid, der **keine statistische Signifikanz** erreichte (SMD=0,07; 95%-KI [-0,15; 0,29]; p=0,5244) (Abbildung 251).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-50). Zudem war bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667, SP754

und SP755 die Datenlage homogen (Tabelle 4-219). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Effekte der Medikation" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** im Vergleich zu 400 mg/Tag Lacosamid (SMD=0,25; 95%-KI [0,06; 0,43]; p=0,0093) (Abbildung 252).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-50). Zudem war bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage homogen (Tabelle 4-220). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Effekte der Medikation" einen **statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam** im Vergleich zu Lacosamid (Gesamt) (SMD=0,19; 95%-KI [0,02; 0,36]; p=0,0322) (Abbildung 253).

QOLIE-31 Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität"

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-51). Zudem war bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667 und SP755 die Datenlage homogen (Tabelle 4-221). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität" **keine statistische Signifikanz** (SMD=0,03; 95%-KI [-0,21; 0,27]; p=0,7996) (Abbildung 251).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-51). Zudem war bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage homogen (Tabelle 4-222). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität" **keine statistische Signifikanz** (SMD=-0,06; 95%-KI [-0,27; 0,15]; p=0,5986) (Abbildung 252).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-51). Zudem war bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage homogen (Tabelle 4-223). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator "Placebo" zeigte für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene

Lebensqualität“ **keine statistische Signifikanz** (SMD=-0,02; 95%-KI [-0,23; 0,18]; p=0,8145) (Abbildung 253).

QOLIE-31 Item „Gesundheitsstatus“

Ergebnisse Brivaracetam – Lacosamid

200 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-53). Zudem war bei den Placebo-kontrollierten 200 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667 und SP755 die Datenlage homogen (Tabelle 4-224). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für das Item „Gesundheitsstatus“ **keine statistische Signifikanz** (SMD=-0,04; 95%-KI [-0,30; 0,22]; p=0,7501) (Abbildung 251).

400 mg/Tag Lacosamid

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-53). Zudem war bei den Placebo-kontrollierten 400 mg/Tag Lacosamid-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage homogen (Tabelle 4-225). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für das Item „Gesundheitsstatus“ **keine statistische Signifikanz** (SMD=0,07; 95%-KI [-0,11; 0,26]; p=0,4546) (Abbildung 252).

Lacosamid (Gesamt)

Die Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Brivaracetam-Studien N01114, N01252, N01253, N01254 und N01358-LCM wies eine homogene Datenlage auf (Tabelle 4-53). Zudem war bei den Placebo-kontrollierten Lacosamid (Gesamt)-Studien SP667, SP754 und SP755 die Datenlage homogen (Tabelle 4-226). Der indirekte Vergleich dieser Analysen über den Brückenkomparator “Placebo” zeigte für das Item „Gesundheitsstatus“ **keine statistische Signifikanz** (SMD=0,05; 95%-KI [-0,13; 0,22]; p=0,5910) (Abbildung 253).

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Es konnten für den Vergleich gegen Lacosamid detaillierte Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da für diesen Vergleichswirkstoff nicht nur Publikationen, sondern die vollständigen patientenindividuellen Daten vorliegen. Die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Region und Schweregrad/-stadium der Erkrankung (siehe Abschnitts 4.3.2.1.3.5) zeigen, dass der Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber Lacosamid durch diese weitergehenden Betrachtungen bestehen bleibt.

Anhand des Kriteriums von p<0,05 kann ein zusätzlicher beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam für den Endpunkt „Übelkeit“ bezüglich der Region „Europa“ festgestellt

werden und ein zusätzlicher beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ bezüglich Patienten mit höherem Schweregrad/-stadium der Erkrankung. Diese Schlussfolgerung bleibt bestehen, wenn das Kriterium von $p<0,10$ verwendet wird. Alle Subgruppenanalyseergebnisse sind aufgrund der Vielzahl der statistischen Tests (64 Interaktionstest) vorsichtig zu interpretieren.

Die Betrachtung der verschiedenen Subgruppenanalysen führte zu keiner abweichenden Einschätzung des Zusatznutzens von Brivaracetam, d. h., kein Zusatznutzen, der in der Hauptanalyse für Brivaracetam gefunden wurde, wird durch die verschiedenen Betrachtungen der Subgruppenanalysen aufgehoben. Es wird darauf verzichtet, die Subgruppenergebnisse als bestätigt zu interpretieren, da eine Vielzahl von statistischen Tests durchgeführt wurde.

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.

Für das zu bewertende Arzneimittel Brivaracetam liegen keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. In einer bibliografischen Literaturrecherche und einer systematischen Suche in Studienregistern zu Brivaracetam wurden 6 multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien identifiziert. Nach Verfahrungsordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) handelt es sich dabei um Nachweise des Evidenzlevels Ib. Die Brivaracetam-Studien weisen ein geringes Verzerrungspotenzial auf und sind vergleichbar bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien und Charakteristika der Interventionen und Patientenpopulationen.

Die durchgeführte systematische Suche zu den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin identifizierte 4 RCT zu Lacosamid bzw. 5 RCT zu Eslicarbazepin. Mit Ausnahme der Eslicarbazepin-Studie BIA-2093-201 ((Elger et al., 2007), siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2) konnte für alle Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden. Die Studien entsprachen ebenfalls der Evidenzstufe Ib und hatten vergleichbare Studien- und Patientencharakteristika. Auch die Endpunkte zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden in allen 9 Studien berichtet und analog zu Brivaracetam operationalisiert. Außerdem enthielten 3 Lacosamid- und 1 Eslicarbazepin-Studie Ergebnisse zum QOLIE-31. Für Lacosamid und Eslicarbazepin wurden Meta-Analysen sowohl für jede einzelne Dosisstufe als auch für die zusammengenommenen (gepoolten) Dosierungen durchgeführt.

Aufgrund übereinstimmender Operationalisierung der Endpunkte in den einzelnen Studien konnten die Ergebnisse in einer Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten) quantitativ zusammengefasst werden.

Somit lassen sich unter Verwendung der gepoolten Effektschätzer aus den Einzelstudien adjustierte indirekte Vergleiche zwischen Brivaracetam und den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin über den Brückenkomparator "Placebo" durchführen. Für Lacosamid konnten individuelle Patientendaten verwendet werden, was einer besonderen Datenqualität entsprach. Daher wird die Aussagekraft der Nachweise insgesamt, wie in Abschnitt 4.3.2.1.2.2 beschrieben, als hoch angesehen. Für adjustierte indirekte Vergleiche wird die Ergebnissicherheit in der Regel als „Hinweis" eingestuft. UCB Pharma GmbH folgt dieser Einschätzung. Es wird jedoch auf die besondere Qualität der indirekten Vergleiche hingewiesen, so dass auch eine höherwertige Einschätzung der Ergebnissicherheit als möglich erscheint. Die folgenden Punkte beschreiben zusammengefasst, warum im vorliegenden Fall qualitativ hochwertige indirekte Vergleiche resultieren:

1. UCB Pharma S.A. ist Zulassungsinhaber von Brivaracetam und Lacosamid. Daher war die Verwendung von patientenindividuellen Daten für Brivaracetam und Lacosamid möglich.

2. Es waren ausführliche Untersuchungen von Interaktionen zwischen Behandlung (Brivaracetam bzw. Lacosamid) und Baseline-Faktoren (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere/-stadium, Region) für jeden Endpunkt möglich. Diese besondere Qualität der Auswertung ist nur auf Basis individueller Patientendaten möglich (im Gegensatz zu sonst üblichen Publikationsdaten).

3. Es wurde nicht nur ein indirekter Vergleich gerechnet, sondern 2 indirekte Vergleiche.

4. Beide indirekten Vergleiche bestätigen sich gegenseitig in ihrer Gesamtaussage.

5. Es zeigt sich eine Konsistenz sowohl auf Endpunkt-Ebene als auch über die Vergleichswirkstoffe hinweg:

    a. Für die zusammengenommenen Dosierungen sind alle 3 übergeordneten Verträglichkeitsendpunkte (Schwerwiegende UE, Studien-/Therapie-abbruch aufgrund UE, UE-Rate) deutlich vorteilhafter für Brivaracetam – sowohl gegenüber Lacosamid als auch gegenüber Eslicarbazepin. Alle entsprechenden Relativen Risiken liegen konsistent unterhalb von 1.

    b. Auch die einzelnen UE sind bezüglich ihrer Relativen Risiken im indirekten Vergleich bemerkenswert ähnlich für die unterschiedlichen Vergleichswirkstoffe: eine meta-analytische Kombination über beide Vergleichswirkstoffe hinweg bestätigt für die zusammengenommenen Dosierungen eine Homogenität gemäß des strengen Kriteriums $p>0,2$ für alle einzelnen UE.

6. Die Tatsache, dass mit Vergleichswirkstoffen aus sich überdeckenden Entwicklungszeiträumen verglichen werden konnte, führt zu Resultaten unter vergleichbaren Therapierichtlinien, Zulassungspraktiken und Begleitmedikationen

innerhalb derselben Patientengeneration. Dies ist ein entscheidender Vorteil der durchgeführten indirekten Vergleiche.

7. Für Lacosamid zeigen sich in der relevanten Subgruppe europäischer Daten (Region „Europa“) für die Endpunkte „Schwerwiegende UE“ und „Übelkeit“ nahezu so genannte „dramatische Effekte“, so dass die Ergebnissicherheit deutlich höher ist, als es die Schwellenwerte für die obere Konfidenzintervallgrenze von 0,75 oder 0,8 (die deutlichst unterschritten werden) vermuten lassen.

8. Die Vergleiche gegen die kombinierten Ergebnisse der Lacosamid- und Eslicarbazepin-Studien ermöglichten aufgrund der hohen Fallzahl eine wesentlich genauere Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam, als dies üblicherweise der Fall ist. Die Datenbasis für den Vergleich gegen Lacosamid und Eslicarbazepin ist mit insgesamt 1940 Brivaracetam-Patienten ohne begleitende Eslicarbazepin-Behandlung, 1846 Brivaracetam-Patienten ohne begleitende Lacosamid-Behandlung, plus 1652 Lacosamid-Patienten plus 1796 Eslicarbazepin-Patienten, umfangreich (Safety Population). Insgesamt konnten für die Analysen deutlich mehr als 5000 Patienten herangezogen werden.

Obwohl die Aussagekraft der Nachweise insgesamt als hoch angesehen wird, wird in diesem Dossier konservativ von der Ergebnissicherheit „Hinweis“ ausgegangen.

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. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. 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.

Brivaracetam ist zugelassen zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie (Fachinformation Brivaracetam, 2016).

Epilepsie ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch das wiederholte, spontane Auftreten epileptischer Anfälle gekennzeichnet ist. Epileptische Anfälle werden hierbei als „in der Regel vorübergehende, plötzliche Dysfunktionen des zentralen Nervensystems, deren Phänomenologie auf abnormen neuronalen Entladungen basiert“ definiert (DGN, 2012). Die bei einem epileptischen Anfall auftretenden Symptome hängen vom Ort und Umfang, sowie der Intensität der pathologischen Aktivität ab.

Das Auftreten von epileptischen Anfällen ist für die Betroffenen mit erheblichen Belastungen verbunden. Epilepsie geht mit einer im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöhten Mortalität und Morbidität einher (Sperling, 2004; Fazel et al., 2013; Garcia et al., 2015; HGC GesundheitsConsult, 2015). Epileptische Anfälle können z.B. durch Unfälle oder den sogenannten „SUDEP“ direkt zum Versterben der Patienten führen (Sperling, 2004; Fazel et al., 2013; Trinka et al., 2013). Weitaus häufiger als tödliche Anfallsverläufe sind jedoch Verletzungen durch anfallsbedingte Zwischenfälle, die besonders bei Bewusstseinsverlust ein hohes Unfallrisiko für die Betroffenen bergen (Gaitatzis et al., 2004; Sperling, 2004; Nei und Bagla, 2007; de Boer et al., 2008). Neben der Gefahr, durch Anfälle direkten körperlichen Schaden zu erleiden, sind Epilepsiepatienten Opfer von Stigmatisierung und sozialer Ausgrenzung und unterliegen häufig Einschränkungen bei der Berufswahl und –ausübung (Baker et al., 1997; de Boer et al., 2008; Mecarelli et al., 2010; Taylor et al., 2011; Devlin et al., 2012; Bellon et al., 2013; Fiest et al., 2014; DGUV, 2015). Komorbiditäten wie Depressionen und Angststörungen sind unter den Betroffenen verbreitet (DGN, 2012; HGC GesundheitsConsult, 2015). Die physischen und psychischen Beeinträchtigungen durch die Epilepsie werden vom Gesetzgeber als so schwerwiegend eingestuft, dass sie im Sozialrecht Berücksichtigung finden und Epilepsiepatienten in Abhängigkeit von der bestehenden Anfallssituation häufig als schwerbehindert eingestuft werden (SGB IX, 2001).

Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit bzw. das Erreichen von Anfallsfreiheit stellen somit eine unmittelbare Verbesserung der Situation der Patienten dar und sind das primäre Ziel einer antikonvulsiven Therapie.

Eine Therapie mit antikonvulsiven Medikamenten ist mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Eine wichtige Anforderung an neuartige Antikonvulsiva ist

daher ein auch langfristig tolerables Nebenwirkungsprofil. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund einer häufig über Jahre bis Jahrzehnte andauernden medikamentösen Therapie von zentraler Bedeutung.

Der Zusatznutzen von Brivaracetam wird im Vergleich zur vom G-BA bestimmten zVT, einer individuellen antiepileptischen Zusatztherapie, abgeleitet. Der G-BA hat die zVT näher definiert als Zusatztherapie mit einem der folgenden Wirkstoffe: Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid (G-BA, 2015). Aus der Liste des G-BA wurden als Vergleichswirkstoffe Eslicarbazepin und Lacosamid gewählt, siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2.

Da im klinischen Entwicklungsprogramm die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam durch Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen wurde und im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Registersuche keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, wurde der Zusatznutzen durch adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber der zVT quantifiziert und dargestellt. Als Brückenkomparator diente Placebo.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die folgenden Studien herangezogen (siehe Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2.1):

- Brivaracetam vs. Placebo: N01114, N01193, N01252, N01253, N01254, N01358
- Lacosamid vs. Placebo: SP667, SP754, SP755, EP0008
- Eslicarbazepin vs. Placebo: BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303, BIA-2093-304

Bei allen Studien handelt es sich um RCT mit vergleichbarer Studienpopulation.

Im Abschnitt 4.3.1.3.2 wurde gezeigt, dass sich die zugelassenen Brivaracetam-Dosierungen nicht signifikant in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit unterscheiden. Insofern können für Brivaracetam die zusammengenommenen Dosierungen (gepoolte Dosierungen) als die für einen indirekten Vergleich heranzuziehende Datengrundlage verwendet werden. Für Lacosamid und Eslicarbazepin zeigen sich sowohl für Wirksamkeit als auch für Verträglichkeit deutliche Unterschiede zwischen den zugelassenen Dosierungen (Abschnitt 4.3.2.1.3). Es wurden deshalb indirekte Vergleiche nicht nur gegen die zusammengenommenen (gepoolten) Dosierungen von Lacosamid bzw. Eslicarbazepin durchgeführt, sondern auch gegen die Einzeldosierungen der jeweiligen Vergleichswirkstoffe. Die entsprechenden Ergebnisse finden sich in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2.1.

Im Folgenden wird der sich aus diesen Ergebnissen ableitende Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber den Vergleichswirkstoffen beschrieben.

Die Zusatznutzenbewertung von Brivaracetam wurde sowohl gegen beide Vergleichswirkstoffe einzeln durchgeführt, als auch gegen die kombinierten Ergebnisse der

beiden Vergleichswirkstoffe (zusammengenommene Dosierungen). Unter „kombinierten Ergebnissen“ werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse aller 9 Vergleichsstudien verstanden (4 Lacosamid-Studien und 5 Eslicarbazepin-Studien).

Die Analyse zusammengenommener Dosierungen der einzelnen Vergleichswirkstoffe wird in den Ergebnisbeschreibungen auch durch den Zusatz „(Gesamt)“ kenntlich gemacht, bzw. als „Gesamt“ bezeichnet.

Anfallsfreiheit

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ wurden indirekte Vergleiche gegen Lacosamid (200 mg/Tag, 400 mg/Tag und Gesamt), Eslicarbazepin (400 mg/Tag, 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag und Gesamt), sowie gegen die kombinierten Ergebnisse für Lacosamid und Eslicarbazepin (jeweils Gesamt) durchgeführt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag, 400 mg/Tag, sowie für die zusammengenommenen Dosierungen einen numerischen Vorteil von Brivaracetam, der keine statistische Signifikanz erreichte. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,64 mit einem 95%-KI von [0,12; 3,35] (p=0,5975), für 400 mg/Tag Lacosamid wurde ein RR von 0,82 mit einem 95%-KI von [0,15; 4,66] (p=0,8252) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,69 mit einem 95%-KI von [0,15; 3,19] (p=0,6350).

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten für 400 mg/Tag Eslicarbazepin einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,18 mit einem 95%-KI von [0,05; 0,64] (p=0,0085). Für die Eslicarbazepin-Dosierungen von 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag und die zusammengenommenen Dosierungen wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Das RR für den Vergleich gegen 800 mg/Tag Eslicarbazepin betrug 0,43 mit einem 95%-KI von [0,14; 1,31] (p=0,1360). Für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin wurde ein RR von 0,56 mit einem 95%-KI von [0,18; 1,73] (p=0,3182) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,51 mit einem 95%-KI von [0,15; 1,74] (p=0,2833).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ **ein erheblicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin. Bei dem indirekten Vergleich von

Brivaracetam gegen die Eslicarbazepin-Dosierungen 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag und gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab bei einem RR von 0,59 mit einem 95%-KI von [0,20; 1,80] (p=0,3574) einen numerischen Vorteil von Brivaracetam, der keine statistische Signifikanz erreichte.

Für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“

In der Zusammenschau ergibt sich damit für den Endpunkt „Anfallsfreiheit“ **ein erheblicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Eslicarbazepin.

50%-Responder-Rate

Für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ wurden indirekte Vergleiche gegen Lacosamid (200 mg/Tag, 400 mg/Tag und Gesamt), Eslicarbazepin (400 mg/Tag, 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag und Gesamt), sowie gegen die kombinierten Ergebnisse für Lacosamid und Eslicarbazepin (jeweils Gesamt) durchgeführt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag, 400 mg/Tag, sowie für die zusammengenommenen Dosierungen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,91 mit einem 95%-KI von [0,68; 1,22] (p=0,5361). Für 400 mg/Tag Lacosamid wurde ein RR von 1,13 mit einem 95%-KI von [0,85; 1,51] (p=0,3954) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 1,04 mit einem 95%-KI von [0,79; 1,38] (p=0,7789).

Für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten weder für die Eslicarbazepin-Dosierungen 400 mg/Tag, 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag, noch für die zusammengenommenen Dosierungen statistisch signifikante Unterschiede. Das RR für den Vergleich gegen 400 mg/Tag Eslicarbazepin betrug 0,71 mit einem 95%-KI von [0,49; 1,03] (p=0,0679), für 800 mg/Tag Eslicarbazepin wurde ein RR von 0,96 mit einem 95%-KI von [0,70; 1,32] (p=0,7940) gefunden. Für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin betrug das RR 1,14 mit einem 95%-KI von [0,87; 1,51] (p=0,3384). Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,99 mit einem 95%-KI von [0,77; 1,28] (p=0,9486).

Für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab bei einem RR von 1,01 mit einem 95%-KI von [0,81; 1,27] (p=0,9065) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“

Für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ ist in der Zusammenschau der indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegenüber den Vergleichswirkstoffen Eslicarbazepin, Lacosamid und den kombinierten Ergebnissen beider Vergleichswirkstoffe ein Zusatznutzen nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurden indirekte Vergleiche gegen Lacosamid (200 mg/Tag, 400 mg/Tag und Gesamt), Eslicarbazepin (400 mg/Tag, 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag und Gesamt), sowie gegen die kombinierten Ergebnisse für Lacosamid und Eslicarbazepin (jeweils Gesamt) durchgeführt.

Schwerwiegende UE

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber allen betrachteten Dosierungen des Vergleichswirkstoffes Lacosamid. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,36 mit einem 95%-KI von [0,16; 0,83] (p=0,0160). Für 400 mg/Tag Lacosamid wurde ein RR von 0,30 mit einem 95%-KI von [0,14; 0,63] (p=0,0015) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,32 mit einem 95%-KI von [0,15; 0,67] (p=0,0023). Insgesamt betrug die Inzidenz von „Schwerwiegenden UE“ unter der Lacosamid-Behandlung mehr als 5% (68/1104=6,2%).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 200 mg/Tag Lacosamid, sowie ein **erheblicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid und gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen von Lacosamid.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen 800 mg/Tag Eslicarbazepin einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,34 mit einem 95%-KI von [0,12; 0,98] (p=0,0457). Für die Eslicarbazepin-Dosierungen von 400 mg/Tag, 1200 mg/Tag und für die zusammengenommenen Dosierungen wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Das RR für den Vergleich gegen 400 mg/Tag Eslicarbazepin betrug 0,29 mit einem 95%-KI von [0,04; 1,98] (p=0,2061). Für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin wurde ein RR von 0,59 mit einem 95%-KI von [0,20; 1,71] (p=0,3314) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,46 mit einem 95%-KI von [0,20; 1,04] (p=0,0620).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ **ein geringer Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die Eslicarbazepin-Dosierungen 400 mg/Tag und 1200 mg/Tag und gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ bei einem RR von 0,36 mit einem 95%-KI von [0,19; 0,70] (p=0,0023) und einer Inzidenz unter Lacosamid- oder Eslicarbazepin-Behandlung von 115/2340=4.9% (<5%) einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin. Der Zusatznutzen im Vergleich zu den kombinierten Ergebnissen beider Vergleichswirkstoffe ist nur aufgrund der zusammengenommenen Inzidenz für die beiden Vergleichswirkstoffe von lediglich 4.9% (<5%) als „beträchtlich“ einzustufen, wohingegen die Ergebnisse zum Relativen Risiko das Kriterium für einen „erheblichen“ Zusatznutzen erfüllen.

Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen 400 mg/Tag Lacosamid einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,52 mit einem 95%-KI von [0,28; 0,97] (p=0,0386). Da bei Therapieabbruch keine weitere Wirksamkeit des Antikonvulsivums hinsichtlich der schwerwiegenden Symptome epileptischer Anfälle erfolgen kann, ist zur Bestimmung des Zusatznutzens das obere Konfidenzintervall mit 1,0 zu vergleichen, nicht mit 0,9. Für die Lacosamid-Dosierung von 200 mg/Tag und für die zusammengenommenen Dosierungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 1,32 mit einem 95%-KI von [0,59; 2,97] (p=0,5008). Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,71 mit einem 95%-KI von [0,39; 1,30] (p=0,2681).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ **ein geringer Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen 400 mg/Tag Lacosamid. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die Lacosamid-Dosierung 200 mg/Tag und gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen von Lacosamid ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen 1200 mg/Tag Eslicarbazepin einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,42 mit einem 95%-KI von [0,20; 0,90] (p=0,0247), wobei das obere Konfidenzintervall 0,90 unterschreitet (mit 0,897). Die Meta-Analyse der 1200 mg/Tag Eslicarbazepin-Studien ergab einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage mit p=0,1419 und mäßig gleichgerichteten Effekten. Der Hinweis auf eine heterogene Datenlage führt zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Aus diesem Grund wird die Ergebnissicherheit für diesen Vergleich als „Anhaltspunkt“ und nicht als „Hinweis“ gewertet. Da bei Therapieabbruch keine weitere Wirksamkeit des Antikonvulsivums hinsichtlich der schwerwiegenden Symptome epileptischer Anfälle erfolgen kann, ist zur Bestimmung des Zusatznutzens das obere Konfidenzintervall mit 1,0 zu vergleichen, nicht mit 0,9. Für die Eslicarbazepin-Dosierungen von 400 mg/Tag, 800 mg/Tag

und für die zusammengenommenen Dosierungen wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Das RR für den Vergleich gegen 400 mg/Tag Eslicarbazepin betrug 0,72 mit einem 95%-KI von [0,17; 3,11] (p=0,6637). Für 800 mg/Tag Eslicarbazepin wurde ein RR von 0,77 mit einem 95%-KI von [0,35; 1,69] (p=0,5131) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,69 mit einem 95%-KI von [0,34; 1,42] (p=0,3183).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen 1200 mg/Tag Eslicarbazepin. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die Eslicarbazepin-Dosierungen 400 mg/Tag und 800 mg/Tag und gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ bei einem RR von 0,67 mit einem 95%-KI von [0,38; 1,18] (p=0,1626) keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Für den Endpunkt „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund UE“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

UE-Rate

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „UE-Rate“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen 400 mg/Tag Lacosamid einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,90 mit einem 95%-KI von [0,82; 0,997] (p=0,0431). Für die Lacosamid-Dosierung von 200 mg/Tag und für die zusammengenommenen Dosierungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 1,00 mit einem 95%-KI von [0,85; 1,19] (p=0,9661). Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,93 mit einem 95%-KI von [0,83; 1,05] (p=0,2440).

Für den Endpunkt „UE-Rate“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid, trotz statistischer Signifikanz gegenüber der 400 mg/Tag Lacosamid-Dosierung, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0 (IQWiG, 2015b).

Für den Endpunkt „UE-Rate“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid, trotz statistischer Signifikanz gegenüber der 400 mg/Tag

Lacosamid-Dosierung und den zusammengenommenen Dosierungen, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0 (IQWiG, 2015b).

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „UE-Rate“ wird aus Gründen der besseren Homogenität der Eslicarbazepindaten das Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos verwendet. Bezüglich des Odds Ratios gilt bei allen Vergleichen für den Heterogenitätstest p>0,2.

Die indirekten Vergleiche gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin ergaben statistisch signifikante Vorteile für Brivaracetam für die Eslicarbazepin-Dosierungen 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag und für die zusammengenommenen Dosierungen. Für die Dosierung 400 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam beobachtet, der keine statistische Signifikanz erreichte. Der deutlichste Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin wurde für die Dosis von 1200 mg/Tag Eslicarbazepin festgestellt (OR=0,48; 95%-KI [0,35; 0,68]; p<0,0001).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „UE-Rate“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin für die Dosierung von 1200 mg/Tag. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die Eslicarbazepin-Dosierungen 400 mg/Tag, 800 mg/Tag und den zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin ist ein Zusatznutzen nicht belegt, trotz statistischer Signifikanz gegenüber 800 mg/Tag Eslicarbazepin und den zusammengenommenen Dosierungen, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0 (IQWiG, 2015b).

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „UE-Rate“ bei einer signifikant heterogenen und mäßig gleichgerichteten Datenlage (p<0,05) RR=0,89, 95%-KI [0,80; 0,99] (p=0,0384) einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam. Dieses Ergebnis wurde durch eine Sensitivitätsanalyse (Ausschluss der Studie EP0008), die zu einer homogenen Datenlage führte, bestätigt (RR=0,87, 95%-KI [0,78; 0,96] (p=0,0068).

Für den Endpunkt „UE-Rate“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0 (IQWiG, 2015b).

Ataxie/abnormale Koordination

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid für keine der untersuchten Dosierungen statistisch signifikante Unterschiede. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,77 mit einem 95%-KI von [0,14; 4,11] (p=0,7590). Für 400 mg/Tag Lacosamid wurde ein RR von 0,34 mit einem 95%-KI von [0,08; 1,40] (p=0,1346) gefunden und für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,45 mit einem 95%-KI von [0,11; 1,84] (p=0,2646).

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin für keine der untersuchten Dosierungen statistisch signifikante Unterschiede. Das RR für den Vergleich gegen 400 mg/Tag Eslicarbazepin betrug 1,56 mit einem 95%-KI von [0,29; 8,56] (p=0,6070), für 800 mg/Tag Eslicarbazepin wurde ein RR von 0,65 mit einem 95%-KI von [0,14; 2,96] (p=0,5815) gefunden. Für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin lag ein RR von 0,64 mit einem 95%-KI von [0,14; 2,92] (p=0,5677) vor, und für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,77 mit einem 95%-KI von [0,18; 3,32] (p=0,7225).

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse des indirekten Vergleiches gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab bei einem RR von 0,57 mit einem 95%-KI von [0,15; 2,14] (p=0,4048) keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“.

Für den Endpunkt „Ataxie/abnormale Koordination“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Diplopie

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „Diplopie“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid statistisch signifikante Vorteile für Brivaracetam für die Lacosamid-Dosierung 400 mg/Tag und für die zusammengenommenen Dosierungen. Für 200 mg/Tag Lacosamid wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,27 mit einem 95%-KI von [0,06; 1,15] (p=0,0773), RR=0,18 für 400 mg/Tag Lacosamid mit einem 95%-KI von [0,05; 0,65] (p=0,0088) und RR=0,21 für die zusammengenommenen Dosierungen mit einem 95%-KI von [0,06; 0,77] (p=0,0184).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Diplopie“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag und gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen des Vergleichswirkstoffs Lacosamid. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen 200 mg/Tag Lacosamid ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „Diplopie“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin statistisch signifikante Vorteile für Brivaracetam für die Eslicarbazepin-Dosierung 1200 mg/Tag und für die zusammengenommenen Dosierungen. Für 400 mg/Tag und 800 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Das RR für den Vergleich gegen 400 mg/Tag Eslicarbazepin betrug 0,43 mit einem 95%-KI von [0,09; 2,01] (p=0,2847). Für 800 mg/Tag Eslicarbazepin gilt RR=0,27 mit einem 95%-KI von [0,08; 1,001] (p=0,0501) gefunden. Für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin lag ein RR von 0,23 vor mit einem 95%-KI von [0,06; 0,84] (p=0,0264) und für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,27 mit einem 95%-KI von [0,08; 0,97] (p=0,0439).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Diplopie“ **ein geringer Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die Eslicarbazepin-Dosierungen 400 mg/Tag und 800 mg/Tag und die zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin ist, trotz statistischer Signifikanz gegenüber den 400 mg/Tag und 800 mg/Tag Eslicarbazepin-Dosierungen, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0 (IQWiG, 2015b).

Ergebnisse des indirekten Vergleiches gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Diplopie“ bei einem RR von 0,24 mit einem 95%-KI von [0,07; 0,79] (p=0,0183) einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Diplopie“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin.

Erbrechen

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „Erbrechen“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam gegenüber der Lacosamid-Dosierung von 400 mg/Tag. Für 200 mg/Tag Lacosamid und für die zusammengenommenen Dosierungen wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,68 mit einem 95%-KI von [0,23; 2,01] (p=0,4836), RR= 0,36 für 400 mg/Tag Lacosamid mit einem 95%-KI von [0,14; 0,94] (p=0,0373) und RR=0,45 für die zusammengenommenen Dosierungen mit einem 95%-KI von [0,17; 1,15] (p=0,0950).

Für den Endpunkt „Erbrechen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid, trotz statistischer Signifikanz gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 vergleichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „Erbrechen“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam gegenüber der Eslicarbazepin-Dosierung von 1200 mg/Tag. Für 400 mg/Tag und 800 mg/Tag Eslicarbazepin, sowie für die zusammengenommenen Dosierungen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden. Das RR für den Vergleich gegen 400 mg/Tag Eslicarbazepin betrug 1,00 mit einem 95%-KI von [0,20; 5,16] (p=0,9962), RR=0,56 für 800 mg/Tag Eslicarbazepin mit einem 95%-KI von [0,20; 1,63] (p=0,2901), RR=0,34 für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin mit einem 95%-KI von [0,12; 0,98] (p=0,0456) und RR=0,45 für die zusammengenommenen Dosierungen mit einem 95%-KI von [0,17; 1,23] (p=0,1200).

Für den Endpunkt „Erbrechen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin, trotz statistischer Signifikanz gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 vergleichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt „Erbrechen“ von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab bei einem RR von 0,44 mit einem 95%-KI von [0,19; 1,04] (p=0,0604) keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Für den Endpunkt „Erbrechen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Fatigue

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „Fatigue“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid für keine der untersuchten Dosierungen statistisch signifikante Unterschiede. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 1,37 mit einem 95%-KI von [0,58; 3,22] (p=0,4692), RR=1,79 für 400 mg/Tag Lacosamid mit einem 95%-KI von [0,71; 4,50] (p=0,2163) und RR=1,83 mit einem 95%-KI von [0,84; 3,99] (p=0,1294) für die zusammengenommenen Dosierungen.

Für den Endpunkt „Fatigue“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „Fatigue“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin für keine der untersuchten Dosierungen statistisch signifikante Unterschiede. Das RR für den Vergleich gegen 400 mg/Tag Eslicarbazepin betrug 2,68 mit einem 95%-KI von [0,69; 10,42] (p=0,1540), RR=1,86 für 800 mg/Tag Eslicarbazepin mit einem 95%-KI von [0,76; 4,60] (p=0,1759), RR=1,31 für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin mit einem 95%-KI von [0,56; 3,08] (p=0,5350) und RR=1,64 mit einem 95%-KI von [0,74; 3,62] (p=0,2251) für die zusammengenommen Dosierungen.

Für den Endpunkt „Fatigue“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt „Fatigue“ von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab bei einem RR von 1,76 mit einem 95%-KI von [0,94; 3,31] (p=0,0780) keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Für den Endpunkt „Fatigue“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Kopfschmerzen

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid numerische Vorteile für Brivaracetam im Vergleich zu 200 mg/Tag Lacosamid und für die zusammengenommenen Dosierungen, die keine statistische Signifikanz erreichten. Der Vergleich gegen 400 mg/Tag Lacosamid ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,68 mit einem 95%-KI von [0,41; 1,14] (p=0,1467) und RR=0,61 für 400 mg/Tag Lacosamid mit einem 95%-KI von [0,37; 0,9998] (p=0,0499). Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,65 mit einem 95%-KI von [0,42; 1,01] (p=0,0556).

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid, trotz statistischer Signifikanz gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 vergleichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ ergaben die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam gegenüber der Eslicarbazepin-Dosierung von 1200 mg/Tag. Für 400 mg/Tag und 800 mg/Tag Eslicarbazepin, sowie für die zusammengenommenen Dosierungen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden. Das RR für den Vergleich gegen 400 mg/Tag Eslicarbazepin betrug 0,76 mit einem 95%-KI von [0,37; 1,56] (p=0,4486), RR=0,74 für 800 mg/Tag Eslicarbazepin mit einem 95%-KI von [0,44; 1,26] (p=0,2692), RR=0,59 für 1200 mg/Tag mit einem 95%-KI von [0,37; 0,93] (p=0,0248) und für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,70 mit einem 95%-KI von [0,45; 1,11] (p=0,1293).

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin, trotz statistischer Signifikanz gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab bei einem RR von 0,69 mit einem 95%-KI von [0,47; 0,996] (p=0,0478) einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam.

Für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin, trotz statistischer Signifikanz ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0 (IQWiG, 2015b).

Schwindel

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Endpunkt „Schwindel“ für 400 mg/Tag Lacosamid einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam mit einem RR von 0,49 mit einem 95%-KI von [0,30; 0,78] (p=0,0025). Für die Lacosamid-Dosierung von 200 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,83 mit einem 95%-KI von [0,49; 1,41] (p=0,4951). Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Endpunkt „Schwindel“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid mit einem RR von 0,57 mit einem 95%-KI von [0,36; 0,91] (p=0,0177).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Schwindel“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen 200 mg/Tag Lacosamid und die zusammengenommenen Lacosamid-Dosierungen ist, trotz statistischer Signifikanz gegenüber den zusammengenommenen Lacosamid-Dosierungen, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0 (IQWiG, 2015b).

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten für den Endpunkt „Schwindel“ bei einer Dosierung von 1200 mg/Tag Eslicarbazepin einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,48 mit einem 95%-KI von [0,30; 0,78] (p=0,0028). Für die Eslicarbazepin-Dosierungen von 400 mg/Tag und 800 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Das RR für den Vergleich gegen 400 mg/Tag Eslicarbazepin betrug 0,75 mit einem 95%-KI von [0,36; 1,55] (p=0,4321). Für 800 mg/Tag Eslicarbazepin wurde ein RR von 0,71 mit einem 95%-KI von [0,41; 1,24] (p=0,2277) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Endpunkt

„Schwindel“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin mit einem RR von 0,62 und einem 95%-KI von [0,39; 0,99] (p=0,0446).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Schwindel“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen 1200 mg/Tag Eslicarbazepin. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die Eslicarbazepin-Dosierungen von 400 mg/Tag und 800 mg/Tag und die zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin ist, trotz statistischer Signifikanz gegenüber den zusammengenommenen Eslicarbazepin-Dosierungen ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0 (IQWiG, 2015b).

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Schwindel“ bei einem RR von 0,58 mit einem 95%-KI von [0,38; 0,89] (p=0,0114) einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Schwindel“ **ein geringer Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin.

Somnolenz

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Endpunkt „Somnolenz“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag, 400 mg/Tag sowie für die zusammengenommenen Dosierungen. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 1,19 mit einem 95%-KI von [0,62; 2,28] (p=0,5986), für 400 mg/Tag Lacosamid RR=1,10 mit einem 95%-KI von [0,63; 1,93] (p=0,7445), und für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 1,17 mit einem 95%-KI von [0,68; 2,00] (p=0,5802).

Für den Endpunkt „Somnolenz“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten für den Endpunkt „Somnolenz“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Dosierungen 400 mg/Tag, 800 mg/Tag, 1200 mg/Tag Eslicarbazepin sowie für die zusammengenommenen Dosierungen. Das RR für den Vergleich gegen 400 mg/Tag Eslicarbazepin betrug 1,48 mit einem 95%-KI von [0,47; 4,67] (p=0,5081), für 800 mg/Tag

Eslicarbazepin RR=1,47 mit einem 95%-KI von [0,84; 2,56] (p=0,1781) und für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin ein RR von 0,96 mit einem 95%-KI von [0,49; 1,89] (p=0,9022). Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 1,19 mit einem 95%-KI von [0,65; 2,19] (p=0,5739).

Für den Endpunkt „Somnolenz“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Somnolenz“ bei einem RR von 1,22 mit einem 95%-KI von [0,78; 1,92] (p=0,3774) keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Für den Endpunkt „Somnolenz“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Übelkeit

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Endpunkt „Übelkeit“ bei 400 mg/Tag Lacosamid einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam mit einem RR von 0,42 mit einem 95%-KI von [0,22; 0,82] (p=0,0111). Für die Lacosamid-Dosierung von 200 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,62 mit einem 95%-KI von [0,26; 1,48] (p=0,2796). Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Endpunkt „Übelkeit“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid mit einem RR von 0,48 mit einem 95%-KI von [0,24; 0,95] (p=0,0362).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Übelkeit“ **ein geringer Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die 200 mg/Tag Lacosamid und die zusammengenommenen Dosierungen von Lacosamid ist, trotz statistischer Signifikanz gegenüber den zusammengenommenen Lacosamid-Dosierungen ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten für den Endpunkt „Übelkeit“ hinsichtlich der Dosierung 1200 mg/Tag Eslicarbazepin einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,29 mit einem 95%-KI von [0,14; 0,60] (p=0,0009). Für die Eslicarbazepin-Dosierungen von 400 mg/Tag und 800 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Das RR für den Vergleich gegen 400 mg/Tag Eslicarbazepin betrug 0,49 mit einem 95%-KI von [0,14; 1,75] (p=0,2745). Für 800 mg/Tag Eslicarbazepin wurde ein RR von 0,51 mit einem 95%-KI von [0,24; 1,09] (p=0,0840) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Endpunkt „Übelkeit“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin mit einem RR von 0,39 mit einem 95%-KI von [0,19; 0,79] (p=0,0092).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Übelkeit“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen** von Brivaracetam gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin und gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen 400 mg/Tag und 800 mg/Tag Eslicarbazepin ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Übelkeit“ bei einem RR von 0,43 mit einem 95%-KI von [0,24; 0,75] (p=0,0034) einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Übelkeit“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin.

Verschwommenes Sehen

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 2,11 mit einem 95%-KI von [0,48; 9,25] (p=0,3221) und gegen 400 mg/Tag Lacosamid RR=0,74 mit einem 95%-KI von [0,20; 2,69] (p=0,6428). Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid, der keine statistische Signifikanz erreichte, RR=0,98 mit einem 95%-KI von [0,27; 3,55] (p=0,9695).

Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ einen numerischen Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin, der keine statistische Signifikanz erreicht. Das RR für den Vergleich gegen 400 mg/Tag Eslicarbazepin betrug 0,63 mit einem 95%-KI von [0,09; 4,28] (p=0,6397). Für 800 mg/Tag Eslicarbazepin wurde ein RR von 0,58 mit einem 95%-KI von [0,09; 3,87] (p=0,5767) gefunden und für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin ein RR von 0,65 mit einem 95%-KI von [0,10; 4,37] (p=0,6549). Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich ein RR von 0,62 mit einem 95%-KI von [0,10; 3,81] (p=0,6055).

Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergibt für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ bei einem RR von 0,91 mit einem 95%-KI von [0,26; 3,21] (p=0,8799) keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Für den Endpunkt „Verschwommenes Sehen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Vertigo

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Endpunkt „Vertigo“ bezüglich der Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam. Das RR für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,26 mit einem 95%-KI von [0,07; 0,91] (p=0,0358) und RR=0,25 mit einem 95%-KI von [0,07; 0,89] (p=0,0318) für den Vergleich gegen 400 mg/Tag Lacosamid. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergibt sich für den Endpunkt „Vertigo“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid mit einem RR von 0,26 mit einem 95%-KI von [0,08; 0,88] (p=0,0301).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Vertigo“ **ein geringer Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid und gegenüber den

zusammengenommenen Dosierungen. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen 200 mg/Tag Lacosamid ist, trotz statistischer Signifikanz, ein Zusatznutzen nicht belegt, da die obere Konfidenzgrenze mit 0,9 verglichen werden muss, nicht mit 1,0.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten für den Endpunkt „Vertigo“ für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam bei einem RR von 0,11 mit einem 95%-KI von [0,03; 0,47] (p=0,0029). Für die Eslicarbazepin-Dosierungen von 400 mg/Tag und 800 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Das RR für den Vergleich gegen 400 mg/Tag Eslicarbazepin betrug 0,51 mit einem 95%-KI von [0,04; 6,03] (p=0,5938). Für 800 mg/Tag Eslicarbazepin wurde ein RR von 0,25 mit einem 95%-KI von [0,05; 1,19] (p=0,0815) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Endpunkt „Vertigo“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Eslicarbazepin mit einem RR von 0,17 mit einem 95%-KI von [0,04; 0,71] (p=0,0152).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Vertigo“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber 1200 mg/Tag Eslicarbazepin und gegenüber den zusammengenommenen Dosierungen von Eslicarbazepin. Bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen 400 mg/Tag und 800 mg/Tag Eslicarbazepin ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Vertigo“ bei einem RR von 0,21 mit einem 95%-KI von [0,07; 0,59] (p=0,0032) einen statistisch signifikanten Vorteil für Brivaracetam.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt „Vertigo“ **ein beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber den kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

In der Zusammenschau ergibt sich damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“. Dies begründet sich durch eine signifikante, relevante und bedeutsame Vermeidung von unerwünschten Ereignissen gegenüber den Vergleichswirkstoffen im Sinne des § 5 Abs. 7 AMNutzenV.

QOLIE-31

In der Beschreibung der indirekten Vergleiche zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird vereinfachend nur von einer Datenerhebung anhand des QOLIE-31 gesprochen, obwohl die Ergebnisse zu Brivaracetam anhand des Fragebogens QOLIE-31-P erhoben wurden. Beide Fragebögen sind für die in der vorliegenden Zusatznutzenbewertung durchgeführten Analysen äquivalent, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag, 400 mg/Tag sowie für die zusammengenommenen Dosierungen. Die SMD für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,01 mit einem 95%-KI von [-0,21; 0,23] (p=0,9171). Für 400 mg/Tag Lacosamid wurde eine SMD von 0,03 mit einem 95%-KI von [-0,16; 0,22] (p=0,7649) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid, der keine statistische Signifikanz erreichte, mit einem SMD von 0,04 und einem 95%-KI von [-0,13; 0,21] (p=0,6586).

Für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Eslicarbazepin

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin zeigten für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Eslicarbazepin-Dosierungen 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag. Die SMD für den Vergleich gegen 800 mg/Tag Eslicarbazepin betrug -0,09 mit einem 95%-KI von [-0,30; 0,13] (p=0,4190). Für 1200 mg/Tag Eslicarbazepin wurde eine SMD von -0,06 mit einem 95%-KI von [-0,27; 0,16] (p=0,6123) gefunden. Für den indirekten Vergleich gegen die zusammengenommenen Eslicarbazepin-Dosierungen wurde das gewichtete Mittel der Dosen 800 mg/Tag und 1200 mg/Tag verwendet. Der Vergleich ergab mit einer SMD von -0,08 mit einem 95%-KI von [-0,27; 0,12] (p=0,4429) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid und Eslicarbazepin

Der indirekte Vergleich von Brivaracetam gegen die kombinierten Ergebnisse beider Vergleichswirkstoffe ergab für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ bei einer SMD von

0,00 mit einem 95%-KI von [-0,15; 0,15] (p=0,9820) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für den Endpunkt „Gesamtscore QOLIE-31“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegenüber den kombinierten Ergebnisse der Vergleichswirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin ein Zusatznutzen nicht belegt.

QOLIE-31 Subscore „Kognitive Funktion“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Subscore „Kognitive Funktion“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag sowie für die zusammengenommenen Dosierungen. Die SMD für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug -0,06 mit einem 95%-KI von [-0,28; 0,16] (p=0,5877). Für 400 mg/Tag Lacosamid wurde eine SMD von 0,02 mit einem 95%-KI von [-0,21; 0,24] (p=0,8961) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen von Lacosamid ergab sich für den Subscore „Kognitive Funktion“ ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid, der keine statistische Signifikanz erreichte, mit einem SMD von 0,01 und einem 95%-KI von [-0,20; 0,22] (p=0,9079).

Für den QOLIE-31 Subscore „Kognitive Funktion“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

QOLIE-31 Subscore „Emotionales Wohlergehen“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag sowie für die zusammengenommenen Dosierungen. Die SMD für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,22 mit einem 95%-KI von [-0,20; 0,63] (p=0,3091), für 400 mg/Tag Lacosamid wurde eine SMD von 0,09 mit einem 95%-KI von [-0,09; 0,28] (p=0,3224) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Subscore „Emotionales Wohlergehen“ ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid, der keine statistische Signifikanz erreichte, mit einem SMD von 0,13 und einem 95%-KI von [-0,06; 0,32] (p=0,1748).

Für den QOLIE-31 Subscore „Emotionales Wohlergehen“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

QOLIE-31 Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag sowie für die zusammengenommenen Dosierungen. Die SMD für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug -0,01 mit einem 95%-KI von [-0,24; 0,22] (p=0,9551). Für 400 mg/Tag Lacosamid wurde eine SMD von 0,05 mit einem 95%-KI von [-0,15; 0,25] (p=0,6521) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid, der keine statistische Signifikanz erreichte, mit einem SMD von 0,03 und einem 95%-KI von [-0,16; 0,22] (p=0,7304).

Für den QOLIE-31 Subscore „Alltägliche Aktivitäten/Soziale Funktion“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

QOLIE-31 Subscore „Energie/Erschöpfung“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag sowie für die zusammengenommenen Dosierungen. Die SMD für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug -0,02 mit einem 95%-KI von [-0,24; 0,20] (p=0,8511). Für 400 mg/Tag Lacosamid wurde eine SMD von -0,13 mit einem 95%-KI von [-0,32; 0,05] (p=0,1633) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Subscore „Energie/Erschöpfung“ kein statistisch signifikanter Unterschied von Brivaracetam gegenüber Lacosamid mit einem SMD von -0,08 und einem 95%-KI von [-0,26; 0,09] (p=0,3480).

Für den QOLIE-31 Subscore „Energie/Erschöpfung“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

QOLIE-31 Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag sowie für die zusammengenommenen Dosierungen. Die SMD für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,01 mit einem 95%-KI von [-0,26; 0,28] (p=0,9454). Für

400 mg/Tag Lacosamid wurde eine SMD von 0,00 mit einem 95%-KI von [-0,24; 0,25] (p=0,9679) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ kein statistisch signifikanter Unterschied von Brivaracetam gegenüber Lacosamid mit einem SMD von 0,01 und einem 95%-KI von [-0,22; 0,25] (p=0,9182).

Für den QOLIE-31 Subscore „Anfallsbezogene Sorgen und Ängste“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

QOLIE-31 Subscore „Effekte der Medikation“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten in der Dosierung 400 mg/Tag für den Subscore „Effekte der Medikation“ einen statistisch signifikanten Vorteil von Brivaracetam mit einer SMD von 0,25 und einem 95%-KI von [0,06; 0,43] (p=0,0093). Für die Lacosamid-Dosierungen von 200 mg/Tag wurde ein numerischer Vorteil von Brivaracetam gefunden, der keine statistische Signifikanz erreichte. Die SMD für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,07 mit einem 95%-KI von [-0,15; 0,29] (p=0,5244). Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Subscore „Effekte der Medikation“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Brivaracetam gegenüber Lacosamid mit einem SMD von 0,19 und einem 95%-KI von [0,02; 0,36] (p=0,0322).

Für den QOLIE-31 Subscore „Effekte der Medikation“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid, trotz statistischer Signifikanz gegenüber 400 mg/Tag Lacosamid und den zusammengenommenen Lacosamid-Dosierungen, ein Zusatznutzen nicht belegt, da der Unterschied erst dann als relevant betrachtet wird, wenn das Konfidenzintervall vollständig oberhalb von 0,2 liegt (IQWiG, 2015b).

Der QOLIE-31 Subscore „Effekte der Medikation“ leitet sich aus Fragen zur Verträglichkeit ab (siehe Scoring Manual, (Vickrey et al., 1993; QOLIE Development Group, 2013)). Insofern bestätigt dieses Ergebnis, dass die gute Verträglichkeit von Brivaracetam durch die Patienten direkt wahrgenommen wird.

QOLIE-31 Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag sowie für die zusammengenommenen Dosierungen. Die SMD für den Vergleich gegen

200 mg/Tag Lacosamid betrug 0,03 mit einem 95%-KI von [-0,21; 0,27] (p=0,7996) und für 400 mg/Tag Lacosamid wurde eine SMD von -0,06 mit einem 95%-KI von [-0,27; 0,15] (p=0,5986) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für den Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ kein statistisch signifikanter Unterschied von Brivaracetam gegenüber Lacosamid mit einem SMD von -0,02 und einem 95%-KI von [-0,23; 0,18] (p=0,8145).

Für den QOLIE-31 Subscore „Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

QOLIE-31 Item „Gesundheitsstatus“

Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegen Lacosamid

Die indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid zeigten für das Item „Gesundheitsstatus“ keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Lacosamid-Dosierungen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag sowie für die zusammengenommenen Dosierungen. Die SMD für den Vergleich gegen 200 mg/Tag Lacosamid betrug -0,04 mit einem 95%-KI von [-0,30; 0,22] (p=0,7501). Für 400 mg/Tag Lacosamid wurde eine SMD von 0,07 mit einem 95%-KI von [-0,11; 0,26] (p=0,4546) gefunden. Für die zusammengenommenen Dosierungen ergab sich für das Item „Gesundheitsstatus“ ein numerischer Vorteil für Brivaracetam im Vergleich zu Lacosamid, der keine statistische Signifikanz erreichte, mit einem SMD von 0,05 und einem 95%-KI von [-0,13; 0,22] (p=0,5910).

Für das QOLIE-31 Item „Gesundheitsstatus“ ist bei dem indirekten Vergleich von Brivaracetam gegen den Vergleichswirkstoff Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zusammenfassung des Zusatznutzens für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist in der Zusammenschau der indirekten Vergleiche von Brivaracetam gegenüber den Vergleichswirkstoffen Eslicarbazepin und Lacosamid ein Zusatznutzen nicht belegt.

Subgruppenanalysen

Es konnten für den Vergleich gegen Lacosamid detaillierte Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da für diesen Vergleichswirkstoff nicht nur Publikationen, sondern die vollständigen patientenindividuellen Daten vorliegen. Die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Region und Schweregrad/-stadium der Erkrankung (siehe Abschnitts 4.3.2.1.3.5) zeigen, dass

der Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber Lacosamid durch diese weitergehenden Betrachtungen bestehen bleibt.

Anhand des Kriteriums von $p<0,05$ kann ein zusätzlicher, beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam für den Endpunkt „Übelkeit“ bezüglich der Region „Europa“ festgestellt werden und ein zusätzlicher, beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ bezüglich Patienten mit höherem Schweregrad/-stadium der Erkrankung. Diese Schlussfolgerung bleibt bestehen, wenn das Kriterium von $p<0,10$ verwendet wird.

Die Betrachtung der verschiedenen Subgruppenanalysen führte zu keiner abweichenden Einschätzung des Zusatznutzens von Brivaracetam, d.h., kein Zusatznutzen, der in der Hauptanalyse für Brivaracetam gefunden wurde, wird durch die verschiedenen Betrachtungen der Subgruppenanalysen aufgehoben. Alle Subgruppenanalyseergebnisse sind aufgrund der Vielzahl der statistischen Tests (64 Interaktionstest) mit Vorsicht zu interpretieren.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde anhand von adjustierten indirekten Vergleichen gegen Lacosamid und Eslicarbazepin über den Brückenkomparator "Placebo" untersucht. Bei adjustierten indirekten Vergleichen wird in der Regel die Ergebnissicherheit „Hinweis" angenommen.

Tabelle 4-233 fasst den Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber den Vergleichswirkstoffen Lacosamid und Eslicarbazepin zusammen. Die Vorzüge einer Brivaracetam-Behandlung resultieren bei gleichwertiger Wirksamkeit aus dem sehr vorteilhaften Verträglichkeitsprofil und dem dadurch relevant und signifikant verminderten Auftreten von **Schwerwiegenden UE, Diplopie, Schwindel, Übelkeit** und **Vertigo**.

Für das Auftreten von **Schwerwiegenden UE** zeigt sich ein **erheblicher Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber einer Behandlung mit Lacosamid und ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Brivaracetam** im Vergleich zu den kombinierten Ergebnissen beider Vergleichswirkstoffe. Der Zusatznutzen im Vergleich zu den kombinierten Ergebnissen beider Vergleichswirkstoffe ist aufgrund einer zusammengenommenen Inzidenz für die beiden Vergleichswirkstoffe von lediglich 4.9% (<5%) als „beträchtlich" einzustufen, wohingegen die Ergebnisse zum Relative Risiko sogar das Kriterium für einen „erheblichen" Zusatznutzen erfüllen.

Die Analyse des Endpunkts **„Diplopie"** zeigt einen **beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam** im Vergleich zu Lacosamid und den kombinierten Ergebnissen der beiden Vergleichswirkstoffe.

Die Analyse des Endpunkts **„Schwindel"** zeigt einen **geringen Zusatznutzen von Brivaracetam** im Vergleich zu den kombinierten Ergebnissen der beiden Vergleichswirkstoffe.

Die Analyse des Endpunkts **„Übelkeit"** zeigt einen **beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam** im Vergleich zu Eslicarbazepin und den kombinierten Ergebnissen der beiden Vergleichswirkstoffe.

Die Analyse des Endpunkts **„Vertigo"** zeigt einen **geringen Zusatznutzen von Brivaracetam** im Vergleich zu Lacosamid und einen **beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam** gegenüber Eslicarbazepin und den kombinierten Ergebnissen der beiden Vergleichswirkstoffe.

Eine Brivaracetam-Behandlung war in keinem der betrachteten Endpunkte der Behandlung mit den Vergleichswirkstoffen signifikant unterlegen.

Insgesamt ergibt sich für die betrachteten Vergleiche gegen Lacosamid, Eslicarbazepin und die kombinierten Ergebnissen beider Vergleichswirkstoffe ein Hinweis für einen mindestens **beträchtlichen Zusatznutzen von Brivaracetam**.

Tabelle 4-233: Zusammenfassung des Zusatznutzens von Brivaracetam

	Brivaracetam vs. Lacosamid	**Brivaracetam vs. Eslicarbazepin**	**Brivaracetam vs. Lacosamid & Eslicarbazepin**
Wirksamkeit			
Anfallsfreiheit	=	=	=
50%-Responder-Rate	=	=	=
Verträglichkeit			
Schwerwiegende UE	✔ ✔ ✔	=	✔ ✔
Studien-/Therapieabbruch aufgrund UE	=	=[1]	=
UE-Rate	=[1] (EU: +)	+[2]	+[3]
Ataxie/abnormale Koordination	=	=	=
Diplopie	✔ ✔	+	✔ ✔
Erbrechen	=	=	=
Fatigue	=	=	=
Kopfschmerzen	= (KS: ✔ ✔)	=	+
Schwindel	+	+	✔
Somnolenz	=	=[1]	=
Übelkeit	+ (EU: ✔ ✔)	✔ ✔	✔ ✔
Verschwommenes Sehen	=	=	=
Vertigo	✔	✔ ✔	✔ ✔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesamtscore QOLIE-31	=	=	=

„=“ gleichwertig, “+“ Signifikanter Unterschied zugunsten von Brivaracetam, „✔“ geringer Zusatznutzen, „✔ ✔“ beträchtlicher Zusatznutzen, „✔ ✔ ✔“ erheblicher Zusatznutzen

1: Hinweis auf Heterogenität des RR mit 0,1<p<0,2 für Lacosamid- bzw. Eslicarbazepin-Studien.

2: Signifikanz für RR mit mäßig gleichgerichteten Effekten und für Odds Ratio mit vollständig homogenen Ergebnissen.

3: Heterogenität mit p<0,05 und Homogenität nach Sensitivitätsanalyse. In beiden Fällen signifikanter Vorteil von Brivaracetam.

UE: Unerwünschtes Ereignis; EU: Subgruppenergebnisse für Region „Europa“; KS: Subgruppenergebnisse für Krankheitsschwere/-stadium „> 2 vorherig eingenommener Antikonvulsiva“ - Tabelle enthält alle abweichenden Interaktionsresultate mit p<0,1. Für die Resultate mit 0,1<p<0,2 siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.

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 4-234: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.	Beträchtlicher Zusatznutzen

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.

Da im klinischen Entwicklungsprogramm die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam durch Placebo-kontrollierte Studien nachgewiesen wurde und im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Registersuche keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, wird der Zusatznutzen durch adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber der zVT dargestellt und quantifiziert. Als Brückenkomparator dient Placebo.Die zur Durchführung des indirekten Vergleiches herangezogenen Studien sind aus medizinischen und methodischen Gesichtspunkten prinzipiell und unter Zuhilfenahme von Sensitivitätsanalysen für eine derartige Analyse geeignet, da die Studien zu Brivaracetam wie auch zu Lacosamid und Eslicarbazepin äquivalente Patientenpopulationen einschließen (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2.1) und vergleichbar operationalisierte Endpunkte erheben, siehe Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3 und 4.3.2.1.2.2.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 2005[15], Molenberghs 2010[16]). 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 2006[17]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

[15] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[16] *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.*
[17] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*

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 2006[18]) 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.

Nicht zutreffend.

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 Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

[18] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Studie	Titel	Datenquelle
Brivaracetam		
N01114	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 3 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50 and 150 mg/day in b.i.d. administration (oral capsules of 25 mg) for a maximum of 12 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized.	Studienbericht (UCB Pharma SA, 2007) Publikation (Van Paesschen et al., 2013), Registereinträge (EU Clinical Trials Register, 2004b; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2012c; ClinicalTrials.gov, 2015a)
N01193	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment at doses of 5, 20 and 50 mg/day in b.i.d. administration (oral tablets of 2.5 or 10 mg) for a maximum of 7 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized.	Studienbericht (UCB Inc., 2008) Publikation (French et al., 2010), Registereinträge (ClinicalTrials.gov, 2012; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015a)
N01252	A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures	Studienbericht (UCB Pharma SA, 2010) Publikation (Ryvlin et al., 2013), Registereinträge (PharmNet.Bund, 2006a; EU Clinical Trials Register, 2007b; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2014; ClinicalTrials.gov, 2015e)
N01253	An international, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures	Studienbericht (UCB Inc., 2011) Publikation (Biton et al., 2013), Registereinträge (ClinicalTrials.gov, 2015c; EU Clinical Trials Register, 2015; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015g)
N01254	An international, randomized, double-blind, parallelgroup, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy	Studienbericht (UCB Pharma S.A., 2010) Publikation (Kwan et al., 2014), Registereinträge (PharmNet.Bund, 2006b; EU Clinical Trials Register, 2007a; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2012a; ClinicalTrials.gov, 2015b)
N01358	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥16 to 80 Years Old) with Partial-onset Seizures	Studienbericht (UCB BIOSCIENCES Inc., 2014) Publikation (Klein et al., 2015) Registereinträge (EU Clinical Trials Register, 2010; PharmNet.Bund, 2010; ClinicalTrials.gov, 2015d; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015e)

Studie	Titel	Datenquelle
Lacosamid		
SP667	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebocontrolled, Parallel Group Trial to Investigate the Efficacy and Safety of SPM 927 (200mg/day, 400mg/day, 600mg/day) as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Seizures with or without Secondary Generalization	Studienbericht (SCHWARZ BIOSCIENCES Inc., 2005) Publikation (Ben-Menachem et al., 2007)
SP754	A multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled, 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	Studienbericht (SCHWARZ BIOSCIENCES Inc., 2007) Publikation (Chung et al., 2010) Registereinträge (ClinicalTrials.gov, 2010a; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015d)
SP755	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	Studienbericht (SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH, 2006) Publikation (Halasz et al., 2009) Registereinträge (ClinicalTrials.gov, 2010b)
EP0008	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Japanese and Chinese Adults with Uncontrolled Partial-onset Seizures with or without Secondary Generalization	Studienbericht (UCB Pharma SA, 2015) Registereinträge (EU Clinical Trials Register, 2014; ClinicalTrials.gov, 2015j; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015c)
Eslicarbazepin		
BIA-2093-201	Eslicarbazepine Acetate: A Double-blind, Add-on, Placebo-controlled Exploratory Trial in Adult Patients with Partial-onset Seizures	Publikation (Elger et al., 2007) Registereinträge (ClinicalTrials.gov, 2014b; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015b)
BIA-2093-301	Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study	Publikation (Elger et al., 2009) Registereinträge (ClinicalTrials.gov, 2014a; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015f)
BIA-2093-302	Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy	Publikation (Ben-Menachem et al., 2010) Registereinträge (EU Clinical Trials Register, 2004a; ClinicalTrials.gov, 2014c; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015h)
BIA-2093-303	Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures	Publikation (Gil-Nagel et al., 2009) Registereinträge (ClinicalTrials.gov, 2014d; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2015i)

Studie	Titel	Datenquelle
BIA-2093-304	Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial	Publikation (Sperling et al., 2015) Registereinträge (EU Clinical Trials Register, 2008; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2012b; ClinicalTrials.gov, 2015g)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

[1] Azuma, H. & Akechi, T. 2014. Effects of psychosocial functioning, depression, seizure frequency, and employment on quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav,* 41**,** 18-20.

[2] Baker, G. A., Jacoby, A., Buck, D., et al. 1997. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia,* 38**,** 353-62.

[3] Bellon, M., Walker, C., Peterson, C., et al. 2013. The "E" word: epilepsy and perceptions of unfair treatment from the 2010 Australian Epilepsy Longitudinal Survey. *Epilepsy Behav,* 27**,** 251-6.

[4] Ben-Menachem, E., Biton, V., Jatuzis, D., et al. 2007. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia,* 48**,** 1308-17.

[5] Ben-Menachem, E., Gabbai, A. A., Hufnagel, A., et al. 2010. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res,* 89**,** 278-85.

[6] Biomarkers Definitions Working Group 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics,* 69**,** 89-95.

[7] Biton, V., Berkovic, S. F., Abou-Khalil, B., et al. 2013. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia,* 55**,** 57-66.

[8] BMJV. 2008. Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung vom 10. Dezember 2008 „Versorgungsmedizinische Grundsätze“. *Anlageband zum Bundesgesetzblatt Teil I Nr. 57 vom 15. Dezember 2008* [Online]. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/normengrafiken/bgbl1_2008_ab/j2412_0010.pdf [Aufgerufen am 03.02.2016].

[9] Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., et al. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology,* 50**,** 683-91.

[10] Chaytor, N., Ciechanowski, P., Miller, J. W., et al. 2011. Long-term outcomes from the PEARLS randomized trial for the treatment of depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav,* 20**,** 545-9.

[11] Chung, S., Sperling, M. R., Biton, V., et al. 2010. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia,* 51**,** 958-67.

[12] ClinicalTrials.gov. 2010a. Studienregistereintrag NCT00136019: SPM 927 (400mg/Day and 600mg/Day) as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00136019 [Aufgerufen am 03.02.2016].

[13] ClinicalTrials.gov. 2010b. Studienregistereintrag 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. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00220415 [Aufgerufen am 03.02.2016].

[14] ClinicalTrials.gov. 2012. Studienregistereintrag NCT00175825: A Dose-ranging Study With Brivaracetam in Patients From 16 to 65 Years With Refractory Partial Onset Seizures. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00175825 [Aufgerufen am 03.02.2016].
[15] ClinicalTrials.gov. 2014a. Studienregistereintrag NCT00957684: Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00957684 [Aufgerufen am 03.02.2016].
[16] ClinicalTrials.gov. 2014b. Studienregistereintrag NCT02170077: A Placebo-controlled Study to Investigate Safety and Efficacy of BIA 2-093. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02170077 [Aufgerufen am 03.02.2016].
[17] ClinicalTrials.gov. 2014c. Studienregistereintrag NCT00957047: Efficacy and Safety Study of BIA 2-093 in Combination With Other Anti-Epileptic Drugs to Treat Partial Epilepsy. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00957047 [Aufgerufen am 03.02.2016].
[18] ClinicalTrials.gov. 2014d. Studienregistereintrag NCT00957372: Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Epilepsy. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00957372 [Aufgerufen am 03.02.2016].
[19] ClinicalTrials.gov. 2015a. Studienregistereintrag NCT00175929: A Study of Brivaracetam in Subjects With Partial Onset Seizures. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00175929 [Aufgerufen am 03.02.2016].
[20] ClinicalTrials.gov. 2015b. Studienregistereintrag NCT00504881: Brivaracetam as add-on Treatment in Adolescents and Adults Suffering From Epilepsy. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00504881 [Aufgerufen am 03.02.2016].
[21] ClinicalTrials.gov. 2015c. Studienregistereintrag NCT00464269: Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00464269 [Aufgerufen am 03.02.2016].
[22] ClinicalTrials.gov. 2015d. Studienregistereintrag NCT01261325: Brivaracetam Efficacy and Safety Study in Subjects With Partial Onset Seizures (BRITE). Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01261325 [Aufgerufen am 03.02.2016].
[23] ClinicalTrials.gov. 2015e. Studienregistereintrag NCT00490035: Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00490035 [Aufgerufen am 03.02.2016].
[24] ClinicalTrials.gov. 2015f. Studienregistereintrag NCT00175916: An Open-label, Multicenter, Follow-up Trial to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment at a Flexible Dose up to a Maximum of 200 mg/Day in Subjects Aged 16 Years or Older Suffering From Epilepsy. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00175916?term=N01125&rank=1 [Aufgerufen am 03.02.2016].
[25] ClinicalTrials.gov. 2015g. Studienregistereintrag NCT00988429: Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00988429 [Aufgerufen am 03.02.2016].

[26] ClinicalTrials.gov. 2015h. Studienregistereintrag NCT00150800: An Open-label, Multi-center, Follow-up Trial to Evaluate Long Term Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment at a Flexible Dose up to a Maximum of 200 mg/Day in Subjects Aged 16 Years or Older Suffering From Epilepsy. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00150800?term=n01199&rank=1 [Aufgerufen am 03.02.2016].

[27] ClinicalTrials.gov. 2015i. Studienregistereintrag NCT01339559: An Open-label, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Subjects Aged 16 Years or Older With Epilepsy. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01339559?term=N01379&rank=1 [Aufgerufen am 03.02.2016].

[28] ClinicalTrials.gov. 2015j. Studienregistereintrag NCT01710657: A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Therapy With Lacosamide in Adults With Partial-Onset Seizures. Verfügbar: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01710657 [Aufgerufen am 03.02.2016].

[29] Cramer, J. A., Perrine, K., Devinsky, O., et al. 1998. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia,* 39**,** 81-8.

[30] Cramer, J. A., Arrigo, C., Van Hammee, G., et al. 2000. Comparison between the QOLIE-31 and derived QOLIE-10 in a clinical trial of levetiracetam. *Epilepsy Res,* 41**,** 29-38.

[31] Cramer, J. A. & Van Hammee, G. 2003. Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam. *Epilepsy Behav,* 4**,** 118-23.

[32] de Boer, H. M., Mula, M. & Sander, J. W. 2008. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav,* 12**,** 540-6.

[33] Devlin, A. L., Odell, M., L. Charlton, J., et al. 2012. Epilepsy and driving: current status of research. *Epilepsy Res,* 102**,** 135-52.

[34] DGN. 2012. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Stand: September 2012. Verfügbar: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-041.html [Aufgerufen am 03.02.2016].

[35] DGUV. 2015. Berufliche Beurteilung bei Epilepsie und nach erstem epileptischen Anfall. Verfügbar: http://www.arbeitssicherheit.de/media/pdfs/CCC_1545_150101.pdf [Aufgerufen am 03.02.2016].

[36] Elger, C., Bialer, M., Cramer, J. A., et al. 2007. Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia,* 48**,** 497-504.

[37] Elger, C., Halasz, P., Maia, J., et al. 2009. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia,* 50**,** 454-63.

[38] EMA 2010. Guideline on clinical investigation of medical products in the treatment of epileptic disorders.

[39] Epilepsy Foundation. *Quality-of-Life Tools* [Online]. Adresse: http://www.epilepsy.com/information/professionals/resource-library/quality-life-tools [Aufgerufen am 03.02.2016].

[40] EU Clinical Trials Register. 2004a. Studienregistereintrag EUCTR2004-000483-27: Efficacy and safety of BIA 2-093 as adjunctive therapy for refractory partial seizures in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000483-27/DK [Aufgerufen am 03.02.2016].

[41] EU Clinical Trials Register. 2004b. Studienregistereintrag EUCTR2004-001856-35: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 3 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50 and 150 mg/day in b.i.d. administration (oral capsules of 25 mg) for a maximum of 12 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001856-35/DE [Aufgerufen am 03.02.2016].

[42] EU Clinical Trials Register. 2007a. Studienregistereintrag EUCTR2006-006346-34: An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (>=16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006346-34/DE [Aufgerufen am 03.02.2016].

[43] EU Clinical Trials Register. 2007b. Studienregistereintrag EUCTR2006-006344-59: A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006344-59/DE [Aufgerufen am 03.02.2016].

[44] EU Clinical Trials Register. 2008. Studienregistereintrag EUCTR2008-002455-25: Efficacy and safety of Eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) as adjunctive therapy for refractory partial seizures in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial. . Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002455-25/FR [Aufgerufen am 03.02.2016].

[45] EU Clinical Trials Register. 2010. Studienregistereintrag EUCTR2010-019361-28: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS (≥16 TO 80 YEARS OLD) WITH PARTIAL ONSET SEIZURES. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019361-28/DE [Aufgerufen am 03.02.2016].

[46] EU Clinical Trials Register. 2014. Studienregistereintrag EUCTR2014-003622-41: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Japanese and Chinese Adults With Uncontrolled Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003622-41/3rd [Aufgerufen am 03.02.2016].

[47] EU Clinical Trials Register. 2015. Studienregistereintrag EUCTR2006-006345-14: An International, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Randomized Study: Evaluation of the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (>= 16 to 70 Years Old) With Partial Onset Seizures Seizures. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006345-14/3rd [Aufgerufen am 03.02.2016].

[48] Fachinformation Brivaracetam 2016. Briviact, UCB Pharma GmbH.

[49] Fachinformation Lacosamid. 2014. Vimpat® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Filmtabletten, UCB Pharma GmbH. Stand: Oktober 2014. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.02.3016].

[50] Fazel, S., Wolf, A., Langstrom, N., et al. 2013. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet,* 382**,** 1646-54.

[51] Fiest, K. M., Birbeck, G. L., Jacoby, A., et al. 2014. Stigma in epilepsy. *Current neurology and neuroscience reports,* 14**,** 444.

[52] French, J. A., Costantini, C., Brodsky, A., et al. 2010. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. *Neurology,* 75**,** 519-25.

[53] G-BA. 2015. Niederschrift zum Beratunsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2014-B-102 Brivaracetam zur Behandlung der Epilepsie.

[54] Gaitatzis, A., Carroll, K., Majeed, A., et al. 2004. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia,* 45**,** 1613-22.

[55] Garcia, M. E., Garcia-Morales, I. & Gil-Nagel, A. 2015. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study). *Epilepsy Res,* 110**,** 157-65.

[56] Gil-Nagel, A., Lopes-Lima, J., Almeida, L., et al. 2009. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta neurologica Scandinavica,* 120**,** 281-7.

[57] Halasz, P., Kalviainen, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., et al. 2009. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia,* 50**,** 443-53.

[58] Hesdorffer, D. C., Tomson, T., Benn, E., et al. 2012. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia,* 53**,** 249-52.

[59] HGC GesundheitsConsult 2015. Abschlussbericht - Epidemiologische Analyse der Epilepsie in Deutschland auf Grundlage von GKV-Routinedaten.

[60] Higgins, J., Thompson, S. G. & Spiegelhalter, D. J. 2009. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society),* 172**,** 137-159.

[61] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2012a. Studienregistereintrag EUCTR2006-006346-34-BE: An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (>=16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006346-34-BE [Aufgerufen am 03.02.2016].

[62] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2012b. Studienregistereintrag EUCTR2008-002455-25-FR: Efficacy and safety of Elsicarbazepine acetate (BIA 2-093) as adjunctive therapy for refractory partial seizures in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial. . Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002455-25-FR [Aufgerufen am 03.02.2016].

[63] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2012c. Studienregistereintrag EUCTR2004-001856-35-FI: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50, 150 and 400 mg/day in b.i.d.

administration (oral capsules of 25 or 50 mg) for a maximum of 13 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized - ucb 34714 dose-ranging. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001856-35-FI [Aufgerufen am 03.02.2016].

[64] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2014. Studienregistereintrag EUCTR2006-006344-59-BE: A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures. - POS Phase 3. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006344-59-BE [Aufgerufen am 03.02.2016].

[65] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2015a. Studienregistereintrag NCT00175825: A Dose-ranging Study With Brivaracetam in Patients From 16 to 65 Years With Refractory Partial Onset Seizures. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00175825 [Aufgerufen am 03.02.2016].

[66] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2015b. Studienregistereintrag NCT02170077: A Placebo-controlled Study to Investigate Safety and Efficacy of BIA 2-093 in Controlling Refractory Partial Seizures When Added to Ongoing Therapy. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02170077 [Aufgerufen am 03.02.2016].

[67] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2015c. Studienregistereintrag NCT01710657: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Japanese and Chinese Adults With Uncontrolled Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01710657 [Aufgerufen am 03.02.2016].

[68] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2015d. Studienregistereintrag NCT00136019: 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. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00136019 [Aufgerufen am 03.02.2016].

[69] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2015e. Studienregistereintrag EUCTR2010-019361-28-BE: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of Brivaracetam in subjects (=16 to 80 years old) with partial onset seizures. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019361-28-BE [Aufgerufen am 03.02.2016].

[70] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2015f. Studienregistereintrag NCT00957684: Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Trial. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957684 [Aufgerufen am 03.02.2016].

[71] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2015g. Studienregistereintrag NCT00464269: Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00464269 [Aufgerufen am 03.02.2016].

[72] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2015h. Studienregistereintrag NCT00957047: Efficacy and Safety of BIA 2-093 as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Trial. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957047 [Aufgerufen am 03.02.2016].

[73] International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2015i. Studienregistereintrag NCT00957372: Efficacy and Safety of BIA 2-093 as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Clinical Trial. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957372 [Aufgerufen am 03.02.2016].

[74] IQWiG. 2015a. Safinamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-858/2015-08-13_A15-18_Safinamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 03.02.2016].

[75] IQWiG. 2015b. Allgemeine Methoden Version 4.2. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* [Online]. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Aufgerufen am 03.02.2016].

[76] Klein, P., Schiemann, J., Sperling, M. R., et al. 2015. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia*.

[77] Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., et al. 2010. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia,* 51**,** 1069-1077.

[78] Kwan, P., Trinka, E., Van Paesschen, W., et al. 2014. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia,* 55**,** 38-46.

[79] Luoni, C., Bisulli, F., Canevini, M. P., et al. 2011. Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: Results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia,* 52**,** 2181-2191.

[80] McConnell, H. & Duncan, D. 1998. Treatment of psychiatric comorbidity in epilepsy. *In:* MCCONNELL, H. & SNYDER, P. J. (Hrsg.) *Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: Basic Mechanisms, Diagnosis, and Treatment.* American Psychiatric Press.

[81] Mecarelli, O., Capovilla, G., Romeo, A., et al. 2010. Past and present public knowledge and attitudes toward epilepsy in Italy. *Epilepsy Behav,* 18**,** 110-5.

[82] Mohanraj, R., Norrie, J., Stephen, L. J., et al. 2006. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. *The Lancet. Neurology,* 5**,** 481-7.

[83] Nei, M. & Bagla, R. 2007. Seizure-related injury and death. *Current neurology and neuroscience reports,* 7**,** 335-341.

[84] PharmNet.Bund. 2006a. Studienregistereintrag 2006-006344-59: A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures. Verfügbar: https://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/index.html [Aufgerufen am 03.02.2016].

[85] PharmNet.Bund. 2006b. Studienregistereintrag 2006-006346-34: An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (>=16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy. . Verfügbar: https://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/index.html [Aufgerufen am 03.02.2016].

[86] PharmNet.Bund. 2010. Studienregistereintrag 2010-019361-28: A randomized, double-blind, placebo-controlled, mulitcenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of Brivaracetam in subjects (>=16 to 80 years old) with partial onset seizures. . Verfügbar: https://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/index.html [Aufgerufen am 03.02.2016].

[87] QOLIE Development Group. 2013. SCORING MANUAL for the QOLIE-31-P: Patient-Weighted QUALITY OF LIFE IN EPILEPSY (v. 2).

[88] R Core Team. 2014. R: A language and environment for statistical computing. Verfügbar: https://www.r-project.org/ [Aufgerufen am 03.02.2016].

[89] Ryvlin, P., Cucherat, M. & Rheims, S. 2011. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *The Lancet. Neurology,* 10**,** 961-8.

[90] Ryvlin, P., Werhahn, K. J., Blaszczyk, B., et al. 2013. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia,* 55**,** 47-56.

[91] SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH. 2006. SP755: 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.

[92] SCHWARZ BIOSCIENCES Inc. 2005. SP667: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebocontrolled, Parallel Group Trial to Investigate the Efficacy and Safety of SPM 927 (200mg/day, 400mg/day, 600mg/day) as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Seizures with or without Secondary Generalization.

[93] SCHWARZ BIOSCIENCES Inc. 2007. SP754: A multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled, 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.

[94] Schwarzer, G. 2015. meta: General Package for Meta-Analysis - R package version 4.3-0. Verfügbar: https://cran.r-project.org/web/packages/meta/index.html.

[95] SGB IX. 2001. Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_9/gesamt.pdf [Aufgerufen am 03.02.2016].

[96] Sperling, M. R. 2004. The consequences of uncontrolled epilepsy. *CNS spectrums,* 9**,** 98-101, 106-9.

[97] Sperling, M. R., Abou-Khalil, B., Harvey, J., et al. 2015. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia,* 56**,** 244-53.
[98] Taylor, J., Baker, G. A. & Jacoby, A. 2011. Levels of epilepsy stigma in an incident population and associated factors. *Epilepsy Behav,* 21**,** 255-60.
[99] Theodore, W. H., Spencer, S. S., Wiebe, S., et al. 2006. Epilepsy in North America: a report prepared under the auspices of the global campaign against epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League Against Epilepsy, and the World Health Organization. *Epilepsia,* 47**,** 1700-1722.
[100] Trinka, E., Bauer, G., Oberaigner, W., et al. 2013. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: results from a 30-year cohort study. *Epilepsia,* 54**,** 495-501.
[101] UCB BIOSCIENCES Inc. 2013. N01258: A Multicenter, Open-Label, Four-Arm, Randomized Trial Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in bid Regimen as an Adjunctive Antiepileptic Treatment in Subjects from 16 to 70 Years Suffering from Epilepsy.
[102] UCB BIOSCIENCES Inc. 2014. N01358: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥16 to 80 Years Old) with Partial-onset Seizures.
[103] UCB Inc. 2008. N01193: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment at doses of 5, 20 and 50 mg/day in b.i.d. administration (oral tablets of 2.5 or 10 mg) for a maximum of 7 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized.
[104] UCB Inc. 2011. N01253: An international, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures.
[105] UCB Pharma GmbH. 2015a. Brivaracetam OR.
[106] UCB Pharma GmbH 2015b. Brivaracetam Subgruppenanalysen.
[107] UCB Pharma GmbH. 2015c. Dokumentation indirekte Vergleiche.
[108] UCB Pharma GmbH. 2015d. Brivaracetam RR without N01114 and N01193.
[109] UCB Pharma GmbH. 2015e. Studie N01258 Zusatzanalysen.
[110] UCB Pharma GmbH. 2015f. RR of TEAE-Rate by Study Date.
[111] UCB Pharma GmbH 2015g. Brivaracetam RD.
[112] UCB Pharma S.A. 2010. N01254: An international, randomized, double-blind, parallelgroup, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy.
[113] UCB Pharma SA. 2007. N01114: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 3 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50 and 150 mg/day in b.i.d. administration (oral capsules of 25 mg) for a maximum of 12 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized.
[114] UCB Pharma SA. 2010. N01252: A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures.

[115] UCB Pharma SA. 2015. EP0008: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Japanese and Chinese Adults with Uncontrolled Partial-onset Seizures with or without Secondary Generalization.
[116] Van Paesschen, W., Hirsch, E., Johnson, M., et al. 2013. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial. *Epilepsia,* 54**,** 89-97.
[117] Vickrey, B., Perrine, K., Hays, R., et al. 1993. QUALITY OF LIFE IN EPILEPSY (Version 1.0) - Scoring Manual.
[118] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 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 : JMLA,* 94**,** 451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. 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. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[19]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suchstrategien zur bibliografischen Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Brivaracetam

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-235, Tabelle 4-236 und Tabelle 4-237 dargestellt. Die gefundenen Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 vordefinierten Kriterien selektiert. Die aus dieser systematischen Literaturrecherche erhaltenen Studien bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und von UCB durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brivaracetam im Abschnitt 4.4.2. Die bibliografische Literaturrecherche ergab keine

[19] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

relevanten Publikationen für eine direkt vergleichende Studie mit Brivaracetam gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wurden daher indirekte Vergleiche herangezogen mit Studien, die das zbAM oder einen der Vergleichswirkstoffe im Vergleich zu Placebo untersuchen. Die Suche wurde für die Abschnitte 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-235: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2015

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.12.2015
Zeitsegment	bis November 2015
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	seizure*.mp.	3699
2	exp Seizures/	418
3	focal seizure*.mp.	35
4	partial seizure*.mp.	604
5	partial onset seizure*.mp.	341
6	Epilep*.mp.	4237
7	exp Epilepsy/	1905
8	Focal Epilep*.mp.	279
9	Partial Epilep*.mp.	313
10	exp Epilepsies, Partial/	533
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	5842
12	brivaracetam.mp.	36
13	exp brivaracetam/	0
14	rikelta.mp.	0
15	exp rikelta/	0
16	briviact.mp.	0
17	exp briviact/	0
18	ucb 34714.mp.	4
19	ucb34714.mp.	0
20	ucb-34714.mp.	4
21	exp ucb 34714/	0
22	exp ucb-34714/	0
23	exp ucb34714/	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
24	[357336-20-0.rn.]	0
25	357336-20-0.mp.	0
26	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	37
27	**11 and 26**	**35**

Tabelle 4-236: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to December 15

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.12.2015
Zeitsegment	1947 bis 15. Dezember 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	seizure*.mp.	194646
2	exp Seizures/	123477
3	focal seizure*.mp.	3267
4	partial seizure*.mp.	11892
5	partial onset seizure*.mp.	1280
6	Epilep*.mp.	212051
7	exp Epilepsy/	208176
8	Focal Epilep*.mp.	20863
9	exp Focal Epilepsy/	41448
10	Partial Epilep*.mp.	5230
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	318618
12	brivaracetam.mp.	254
13	exp brivaracetam/	245
14	rikelta.mp.	2
15	exp rikelta/	0
16	briviact.mp.	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
17	exp briviact/	0
18	357336-20-0.rn.	187
19	357336-20-0.mp.	0
20	ucb 34714.mp.	39
21	ucb-34714.mp.	39
22	ucb34714.mp.	0
23	exp ucb 34714/	245
24	exp ucb-34714/	245
25	exp ucb34714/	245
26	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	254
27	11 and 26	227
28	random*.tw.	1059345
29	placebo*.mp.	370242
30	double-blind*.tw.	167481
31	28 or 29 or 30	1291855
32	**27 and 31**	**85**

Tabelle 4-237: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) InProcess & Other NonIndexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.12.2015
Zeitsegment	1946 bis 2015, 16. Dezember
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	seizure*.mp.	114075
2	exp Seizures/	44688
3	focal seizure*.mp.	1818

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
4	partial seizure*.mp.	5686
5	partial onset seizure*.mp.	563
6	Epilep*.mp.	133082
7	exp Epilepsy/	138882
8	Focal Epilep*.mp.	3225
9	Partial Epilep*.mp.	3226
10	exp Epilepsies, Partial/	20447
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	190391
12	brivaracetam.mp.	80
13	exp brivaracetam/	0
14	rikelta.mp.	0
15	exp rikelta/	0
16	briviact.mp.	0
17	exp briviact/	0
18	357336-20-0.rn.	0
19	357336-20-0.mp.	0
20	ucb 34714.mp.	9
21	ucb-34714.mp.	9
22	ucb34714.mp.	0
23	exp ucb 34714/	0
24	exp ucb-34714/	0
25	exp ucb34714/	0
26	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	82
27	11 and 26	69
28	randomized controlled trial.pt.	418428
29	(randomized or placebo).mp.	697677
30	25 or 26	697677
31	**24 and 27**	**20**

Insgesamt wurden somit 140 Publikationen für Brivaracetam identifiziert.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Zuerst wurde eine systematische Literaturrecherche nach direkt vergleichenden Studien zwischen dem zbAM und Lacosamid bzw. Eslicarbazepin durchgeführt. Diese Suche ergab jedoch keine relevanten Studien. Da allein UCB Pharma GmbH Studien mit Brivaracetam durchführen darf, wurde auch in den internen Studienregistern überprüft, dass keine Studien gegen die zVT vorliegen. Im Anschluss wurde eine weitere systematische Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich mit Placebo als Brückenkomparator durchgeführt.

Suchstrategien zur bibliografischen Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lacosamid

Die Suchstrategien für die zweckmäßige Vergleichstherapie Lacosamid sind in Tabelle 4-238, Tabelle 4-239 und Tabelle 4-240 dargestellt. Die gefundenen Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 vordefinierten Kriterien selektiert. Die aus dieser systematischen Literaturrecherche erhaltenen Studien bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und von UCB durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brivaracetam im Abschnitt 4.4.2. Die Suche wurde für den Abschnitt 4.3.2.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-238: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2015

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.12.2015
Zeitsegment	bis November 2015
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	seizure*.mp.	3699
2	exp Seizures/	418
3	focal seizure*.mp.	35
4	partial seizure*.mp.	604
5	partial onset seizure*.mp.	341
6	Epilep*.mp.	4237
7	exp Epilepsy/	1905
8	Focal Epilep*.mp.	279
9	Partial Epilep*.mp.	313
10	exp Epilepsies, Partial/	533
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	5842
12	lacosamid*.mp.	82
13	vimpat*.mp.	1
14	175481-36-4.mp.	0
15	Harkoserid*.mp.	38
16	SPM 927*.mp.	4
17	SPM927*.mp.	0
18	SPM 929*.mp.	0
19	SPM929*.mp.	0
20	ADD-234037*.mp.	0
21	"ADD 234037*".mp.	0
22	ADD234037*.mp.	0
23	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	89

#	Suchbegriffe	Ergebnis
24	**11 and 23**	**62**

Tabelle 4-239: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2015 December 15

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.12.2015
Zeitsegment	1947 bis 15. Dezember 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	seizure*.mp.	194646
2	exp Seizures/	123477
3	focal seizure*.mp.	3267
4	partial seizure*.mp.	11892
5	partial onset seizure*.mp.	1280
6	Epilep*.mp.	212051
7	exp Epilepsy/	208176
8	Focal Epilep*.mp.	20863
9	exp Focal Epilepsy/	41448
10	Partial Epilep*.mp.	5230
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	318618
12	lacosamid*.mp.	1164
13	vimpat*.mp.	186
14	175481-36-4.rn.	1360
15	175481-36-4.mp.	0
16	harkoserid*.mp.	1935
17	exp harkoseride/	1934
18	SPM 927*.mp.	47
19	SPM927*.mp.	1

#	Suchbegriffe	Ergebnis
20	SPM 929*.mp.	1
21	SPM929*.mp.	0
22	ADD-234037*.mp.	13
23	"ADD 234037*".mp.	13
24	ADD234037*.mp.	0
25	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	1987
26	11 and 25	1701
27	random*.tw.	1059345
28	placebo*.mp.	370242
29	double-blind*.tw.	167481
30	26 or 27 or 28	1291855
31	**25 and 29**	**359**

Tabelle 4-240: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) InProcess & Other NonIndexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.12.2015
Zeitsegment	1946 bis 16. Dezember 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	seizure*.mp.	114075
2	exp Seizures/	44688
3	focal seizure*.mp.	1818
4	partial seizure*.mp.	5686
5	partial onset seizure*.mp.	563
6	Epilep*.mp.	133082
7	exp Epilepsy/	138882

#	Suchbegriffe	Ergebnis
8	Focal Epilep*.mp.	3225
9	Partial Epilep*.mp.	3226
10	exp Epilepsies, Partial/	20447
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	190391
12	lacosamid*.mp.	470
13	vimpat*.mp.	19
14	175481-36-4.rn.	3
15	175481-36-4.mp.	0
16	Harkoserid*.mp.	8
17	SPM 927*.mp.	9
18	SPM927*.mp.	1
19	SPM 929*.mp.	0
20	SPM929*.mp.	0
21	ADD-234037*.mp.	3
22	"ADD 234037*".mp.	3
23	ADD234037*.mp.	0
24	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	477
25	11 and 24	377
26	randomized controlled trial.pt.	418428
27	(randomized or placebo).mp.	697677
28	26 or 27	697677
29	**25 and 28**	**93**

Insgesamt wurden somit 514 Publikationen für Lacosamid identifiziert.

Suchstrategien zur bibliografischen Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eslicarbazepin

Die Suchstrategien für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eslicarbazepin sind in Tabelle 4-238, Tabelle 4-239 und Tabelle 4-240 dargestellt. Die gefundenen Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 vordefinierten Kriterien selektiert. Die aus dieser systematischen Literaturrecherche erhaltenen Studien bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und von UCB durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung

des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brivaracetam im Abschnitt 4.4.2. Die Suche wurde für den Abschnitt 4.3.2.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-241: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2015

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.12.2015
Zeitsegment	bis November 2015
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	seizure*.mp.	3699
2	exp Seizures/	418
3	focal seizure*.mp.	35
4	partial seizure*.mp.	604
5	partial onset seizure*.mp.	341
6	Epilep*.mp.	4237
7	exp Epilepsy/	1905
8	Focal Epilep*.mp.	279
9	Partial Epilep*.mp.	313
10	exp Epilepsies, Partial/	533
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	5842
12	eslicarba#epin*.mp.	79
13	exalief*.mp.	0
14	zebinix*.mp.	1
15	aptiom*.mp.	1
16	stedesa*.mp.	0
17	236395-14-5.mp.	0
18	bia 2-093*.mp.	8
19	bia2-093*.mp.	0
20	bia-2093*.mp.	25
21	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	83
22	**11 and 21**	**67**

Tabelle 4-242: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2015 December 15

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.12.2015
Zeitsegment	1947 bis 15. Dezember 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	seizure*.mp.	194646
2	exp Seizures/	123477
3	focal seizure*.mp.	3267
4	partial seizure*.mp.	11892
5	partial onset seizure*.mp.	1280
6	Epilep*.mp.	212051
7	exp Epilepsy/	208176
8	Focal Epilep*.mp.	20863
9	exp Focal Epilepsy/	41448
10	Partial Epilep*.mp.	5230
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	318618
12	eslicarba#epin*.mp.	636
13	exp eslicarbazepine/or exp eslicarbazepine acetate/	611
14	236395-14-5.rn.	265
15	236395-14-5.mp.	0
16	exalief*.mp.	15
17	zebinix*.mp.	41
18	aptiom*.mp.	21
19	stedesa*.mp.	13
20	bia 2-093*.mp.	51
21	bia2-093*.mp.	3
22	bia-2093*.mp.	54
23	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	656

#	Suchbegriffe	Ergebnis
24	11 and 23	549
25	random*.tw.	1059345
26	placebo*.mp.	370242
27	double-blind*.tw.	167481
28	25 or 26 or 27	1291855
29	**24 and 28**	**216**

Tabelle 4-243: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) InProcess & Other NonIndexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.12.2015
Zeitsegment	1946 bis 16.Dezember 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	seizure*.mp.	114075
2	exp Seizures/	44688
3	focal seizure*.mp.	1818
4	partial seizure*.mp.	5686
5	partial onset seizure*.mp.	563
6	Epilep*.mp.	133082
7	exp Epilepsy/	138882
8	Focal Epilep*.mp.	3225
9	Partial Epilep*.mp.	3226
10	exp Epilepsies, Partial/	20447
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	190391
12	eslicarba#epin*.mp.	170
13	exalief*.mp.	1
14	zebinix*.mp.	4

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	aptiom*.mp.	7
16	stedesa*.mp.	1
17	236395-14-5.rn.	0
18	236395-14-5.mp.	0
19	bia 2-093*.mp.	26
20	bia2-093*.mp.	2
21	bia-2093*.mp.	6
22	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	174
23	randomized controlled trial.pt.	418428
24	(randomized or placebo).mp.	697677
25	23 or 24	697677
26	**11 and 22 and 25**	**37**

Insgesamt wurden somit 320 Publikationen für Eslicarbazepin identifiziert.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. 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. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suchstrategien zur Suche in Studienregistern für das zu bewertende Arzneimittel Brivaracetam

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brivaracetam erfolgte entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund.

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	28.12.2015
Suchstrategie	(seizure OR epilepsy) [Condition] AND (brivaracetam OR rikelta OR briviact OR ucb 34714 OR ucb-34714 OR ucb34714 OR 357336-20-0) [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	21

Die Datenbankabfrage über *ClinicalTrials.gov* ergab 21 Treffer.

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	28.12.2015
Suchstrategie	(epilepsy OR seizure) [Condition] AND (brivaracetam OR rikelta OR briviact OR ucb 34714 OR ucb-34714 OR ucb34714 OR 357336-20-0) [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	115 Einträge für 20 Studien

Die Datenbankabfrage über WHO-ICTRP ergab 115 Treffer, entsprechend 20 Studien.

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.12.2015
Suchstrategie	(epilepsy OR seizure OR epileptic OR epilepsia) AND (brivaracetam OR rikelta OR briviact OR "ucb 34714" OR ucb-34714 OR ucb34714 OR 357336-20-0)
Treffer	17

Die Datenbankabfrage über EU-CTR ergab 17 Treffer.

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.12.2015
Suchstrategie	?brivaracetam? (Active substance) OR ?brivaracetam? (Product name/code) OR 357336-20-0 (CAS-number) OR ?brivaracetam? (Textfelder) OR ?ucb-34714? (Active substance) OR ?ucb34714? (Active substance) OR ?ucb 34714? (Active substance) OR ?rikelta? (Product name/code) AND ?briviact? (Product name/code)
Treffer	11

Die Datenbankabfrage über PharmNet.Bund ergab 11 Treffer.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suchstrategien zur Suche in Studienregistern für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Lacosamid

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	18.12.2015
Suchstrategie	(seizure OR epilepsy) [Condition] AND (harkoserid OR harkoseride OR lacosamid OR lacosamide OR spm 927 OR spm927) [Intervention]
Treffer	54

Die Datenbankabfrage über *ClinicalTrials.gov* ergab 54 Treffer.

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	18.12.2015
Suchstrategie	(epilepsy OR seizure) [Condition] AND (spm 927 OR lacosamide OR vimpat OR harkoseride) [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	174 Einträge für 46 Studien

Die Datenbankabfrage über WHO-ICTRP ergab 174 Treffer, entsprechend 46 Studien.

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.12.2015
Suchstrategie	(epilepsy OR seizure OR epileptic OR epilepsia) AND (lacosamide OR vimpat OR 175481-36-4 OR spm927 OR "spm 927")
Treffer	30

Die Datenbankabfrage über EU-CTR ergab 30 Treffer.

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	21.12.2015
Suchstrategie	?lacosamid? (Textfelder) OR ?lacosamid? (Active substance) OR ?lacosamid? (Product name/code) OR ?vimpat? (Product name/code) OR ?175481-36-4? (CAS-number) OR ?spm 927? (Textfelder) OR ?spm 927? (Active substance) OR ?spm 927? (Product name/code) AND (Phase I OR Phase II OR Phase III OR Phase IV) (Trial Phase Filter)
Treffer	17

Die Datenbankabfrage über PharmNet.Bund ergab 17 Treffer.

Eslicarbazepin

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	17.12.2015
Suchstrategie	(seizure OR epilepsy) [Condition] AND (eslicarbazepine OR eslicarbazepin OR zebinix OR exalief) [Intervention]
Treffer	50

Die Datenbankabfrage über *ClinicalTrials.gov* ergab 50 Treffer.

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	17.12.2015
Suchstrategie	(epilepsy OR seizure) [Condition] AND (eslicarbazepine acetate OR zebenix) [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	94 Einträge für 47 Studien

Die Datenbankabfrage über WHO-ICTRP ergab 94 Treffer, entsprechend 47 Studien.

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.12.2015
Suchstrategie	(epilepsy OR seizure OR epileptic OR epilepsia) AND (eslicarbazepine OR zebinix)
Treffer	11

Die Datenbankabfrage über EU-CTR ergab 11 Treffer.

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	17.12.2015
Suchstrategie	?eslicarbazepin? (Textfelder) OR ?eslicarbazepin? (Active substance) OR ?eslicarbazepin? (Product name/code) OR ?bia 2-093? (Textfelder) OR ?bia 2-093? (Active substance) OR ?bia 2-093? (Product name/code) OR ?zebinix? (Textfelder) OR ?zebinix? (Active substance) OR ?zebinix? (Product name/code) AND (Phase I OR Phase II OR Phase III OR Phase IV) (Trial Phase Filter)
Treffer	11

Die Datenbankabfrage über PharmNet.Bund ergab 11 Treffer.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
[1]	Pack A. M. 2014. Brivaracetam, a novel antiepileptic drug: Is it effective and safe? Results from one phase III randomized trial. Epilepsy Currents, 14(4): 196-198	A7: keine Vollpublikation, Kommentar zur Studie von Biton et al. 2014 (Studie bereits identifiziert)
[2]	Rosillon D., Astruc B., Hulhoven R., Meeus M. A., Troenaru M. M., Watanabe S. and Stockis A. 2008. Effect of brivaracetam on cardiac repolarisation - A thorough QT study. Current Medical Research and Opinion, 24(8): 2327-2337	A1: falsche Patientenpopulation (gesunde Probanden)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Bibliografische Literaturrecherche zum Vergleichswirkstoff Lacosamid

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[1]	Biton V., Rosenfeld W. E., Whitesides J., Fountain N. B., Vaiciene N. and Rudd G. D.. 2008. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. Epilepsia, 49: 418-24	A3: kein Placeboarm (Vergleich oral Placebo+IV Lacosamid vs. oral Lacosamid+IV Placebo)
[2]	Fountain N. B., Krauss G., Isojarvi J., Dilley D., Doty P. and Rudd G. D.. 2013. Safety and tolerability of adjunctive lacosamide intravenous loading dose in lacosamide-naive patients with partial-onset seizures. Epilepsia, 54: 58-65	A3: kein Placeboarm

Bibliografische Literaturrecherche zum Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[3]	Ben-Menachem E., Gabbai A. A., Hufnagel A. and et al.. 2009. Evaluation of efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (ESL) as add-on treatment in adults with refractory partial-onset seizures: BIA-2093-302 Study. Annals of Neurology, 66; S15	A7 - keine Voll-publikation (Konferenz-abstract) (Studie bereits einge-schlossen)
[4]	Cramer, J. A., Velez, F. F., Anastassopoulos, K. P., et al. 2015. Severity and burden of partial-onset seizures in a phase III trial of eslicarbazepine acetate. Epilepsy and Behavior, 53**,** 149-153.	A4 – nur Ergebnisse des „Seizure Severity Questionnaires“ dargestellt
[5]	Gil-Nagel A., Lopes-Lima J., Maia J., Almeida L. and Soares-da-Silva P.. 2008. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (ESL) as add-on treatment in adults with refractory partial-onset seizures: BIA-2093-303 study. Epilepsia, 49; 433-4	A7 - keine Voll-publikation (Konferenzabstract) (Studie bereits einge-schlossen)
[6]	Halasz P., Cramer J. A., Hodoba D., Czaonkowska A., Guekht A., Maia J., Elger C., Almeida L. and Soares-Da-Silva P.. 2010. Long-term efficacy and safety of eslicarbazepine acetate: Results of a 1-year open-label extension study in partial-onset seizures in adults with epilepsy. Epilepsia, 51; 1963-1969	A3 - kein Placeboarm
[7]	Hufnagel A., Ben-Menachem E., Gabbai A. A., Falcao A., Almeida L. and Soares-da-Silva P.. 2013. Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures in adults with epilepsy: Results of a 1-year open-label extension study. Epilepsy Research, 103; 262-269	A3 - kein Placeboarm

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-244: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zu Brivaracetam

ClinicalTrials.gov			
Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)**
[01]	NCT00150800	This Trial, Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Brivaracetam Will Provide Subjects Suffering From Epilepsy, Who May Have Benefited From Brivaracetam as Adjunctive Treatment, the Opportunity to Receive Open Label Brivaracetam Treatment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150800	A5 – keine RCT
[02]	NCT00175916	Follow-up Trial to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam in Subjects Suffering From Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175916	A5 – keine RCT
[03]	NCT00357669	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease in Adolescents and Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357669	A1 – falsche Patienten-population
[04]	NCT00368251	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease (ULD) in Adolescents and Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368251	A1 – falsche Patienten-population
[05]	NCT00401648	Effect of Brivaracetam in Photosensitive Epileptic Subjects. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401648	A5 – keine RCT
[06]	NCT00422422	Open-label, Pharmacokinetic, Safety and Efficacy Study of Adjunctive Brivaracetam in Children With Epilepsy.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422422	A5 – keine RCT
[07]	NCT00698581	A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698581	A3 – falscher Kompa-rator
[08]	NCT00699283	A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699283	A3 – falscher Kompa-rator

[09]	NCT00761774	An Open-label, Multinational, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00761774	A5 – keine RCT
[10]	NCT01339559	Brivaracetam Safety and Efficacy Follow-up Study in Subjects With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339559	A5 – keine RCT
[11]	NCT01364597	Open-label Long-term Study of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Subjects With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364597	A5 – keine RCT
[12]	NCT01405508	Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam (Infusion or Bolus) as Adjunctive Antiepileptic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.02.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405508	A2 – falsche Intervention
[13]	NCT01653262	Effect of Brivaracetam (BRV) on Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects Treated Previously With Levetiracetam (LEV). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653262	A5 – keine RCT
[14]	NCT01728077	Evaluation of Long-term Safety, and Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Subjects With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728077	A5 – keine RCT
[15]	NCT02088957	Efficacy Evaluation of Intravenous Brivaracetam and Phenytoin in Subjects With Nonconvulsive Electrographic Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088957	A1 – falsche Patientenpopulation
WHO-ICTRP			
Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)**
[16]	EUCTR2004-002140-10-BE	Follow-up trial to evaluate Long-Term safety and efficacy of brivaracetam in subjects suffering from epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002140-10-BE	A5 – keine RCT
[17]	EUCTR2008-000144-14-BE	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000144-14-BE	A2 – falsche Intervention

[18]	EUCTR2008-000145-58-DE	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000145-58-DE	A2 – falsche Intervention
[19]	EUCTR2008-001433-98-BE	An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001433-98-BE	A5 – keine RCT
[20]	EUCTR2008-004714-27-CZ	A Study to Evaluate the Safety of Brivaracetam to be given by Intravenous Infusion in Subjects Aged Between 16 to 70 years Suffering from Epilepsy. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004714-27-CZ	A2 – falsche Intervention
[21]	EUCTR2010-020345-27-BE	An open-label (treatment received will be known) follow-up study to evaluate the safety and efficacy of brivaracetam when used treating partial onset seizures for a long period of time in patients with epilepsy (=16 years to 80 years). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.02.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020345-27-BE	A5 – keine RCT
[22]	EUCTR2011-000374-60-BE	LONG TERM STUDY OF ADJUNCTIVE ADMINISTRATION OF BRIVARACETAM IN CHILDREN WITH EPILEPSY. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000374-60-BE	A5 – keine RCT
[23]	EUCTR2011-005177-23-GB	Open-label trial to evaluate the reduction in nonpsychotic behavioral side effects in patients who switched to brivaracetam treatment after discontinuing levetiracetam due to nonpsychotic behavioral side effects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005177-23-GB	A5 – keine RCT
[24]	EUCTR2012-000827-42-GB	An Open-Label Trial to look at the long-term safety and effectiveness of Brivaracetam used in addition to the subjects main treatment in subjects aged 16 years or older with epilepsy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000827-42-GB	A5 – keine RCT

[25]	NCT00150800	This Trial, Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Brivaracetam Will Provide Subjects Suffering From Epilepsy, Who May Have Benefited From Brivaracetam as Adjunctive Treatment, the Opportunity to Receive Open Label Brivaracetam Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150800	A5 – keine RCT
[26]	NCT00401648	Effect of Brivaracetam in Photosensitive Epileptic Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00401648	A5 – keine RCT
[27]	NCT00422422	Open-label, Pharmacokinetic, Safety and Efficacy Study of Adjunctive Brivaracetam in Children With Epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00422422	A5 – keine RCT
[28]	NCT00426673	An Open-Label Interaction Study to Look at the Effects of Brivaracetam on Phenytoin When Taken Together in 15 Adult Patients With Epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00426673	A5 – keine RCT
[29]	NCT00736931	Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736931	A1 – falsche Patienten-population
EU-CTR			
Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)**
[30]	2004-002140-10	An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate long-term safety and efficacy of brivaracetam (ucb 34714) used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in s.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002140-10	A5 – keine RCT
[31]	2006-000169-12	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000169-12	A1 – falsche Patienten-population

[32]	2006-001536-46	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001536-46	A1 – falsche Patienten-population
[33]	2006-006536-22	OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICENTER, PHARMACOKINETIC, SAFETY, AND EFFICACY STUDY OF ADJUNCTIVE ADMINISTRATION OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS FROM ≥1 MONTH TO <16 YEARS OLD WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006536-22	A5 – keine RCT
[34]	2008-000144-14	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000144-14	A2 – falsche Interven-tion
[35]	2008-000145-58	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000145-58	A2 – falsche Interven-tion
[36]	2008-001433-98	An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001433-98	A5 – keine RCT
[37]	2008-004714-27	A Multicenter, Open-label, Four-arm, Randomized trial, Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepilep.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004714-27	A2 – falsche Interven-tion
[38]	2010-020345-27	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020345-27	A5 – keine RCT

[39]	2011-000374-60	OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICENTER, LONG-TERM STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000374-60	A5 – keine RCT
[40]	2011-005177-23	An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsych.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005177-23	A5 – keine RCT
[41]	2012-000827-42	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000827-42	A5 – keine RCT
PharmNet.Bund			
Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)**
[42]	2004-002140-10	An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate long-term safety and efficacy of brivaracetam (ucb 34714) used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 – keine RCT
[43]	2008-000144-14	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 – falsche Intervention
[44]	2008-000145-58	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 – falsche Intervention

[45]	2008-001433-98	An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 – keine RCT
[46]	2008-004714-27	A Multicenter, Open-label, Four-arm, Randomized trial, Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepileptic Treatment in Subjects from 16 to 70 years Suffering from Epilepsy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 – falsche Intervention
[47]	2010-020345-27	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 – keine RCT
[48]	2011-005177-23	An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsychotic Behavioral Side Effects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 – keine RCT
[49]	2012-000827-42	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 28.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 – keine RCT

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-245: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zum Vergleichswirkstoff Lacosamid

ClinicalTrials.gov			
Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)**
[01]	NCT00151879	Safety and Tolerability of Intravenous SPM 927 as Replacement for Oral SPM 927 in Subjects With Partial Seizures. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151879	A5 – keine RCT
[02]	NCT00515619	Assess Safety and Efficacy of Lacosamide in Patients With Partial Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515619	A5 – keine RCT
[03]	NCT00520741	Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide Monotherapy for Partial-onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00520741	A2 – falsche Intervention
[04]	NCT00522275	Determine Safety and Efficacy of Long-term Oral Lacosamide in Patients With Partial Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00522275	A5 – keine RCT
[05]	NCT00530855	Trial to Assess Long-term Lacosamide (LCM) Monotherapy Use and Safety of LCM Monotherapy and Adjunctive Therapy for Partial-onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530855	A5 – keine RCT
[06]	NCT00552305	To Determine Tolerability and Efficacy of Long-term Oral Lacosamide in Patients With Partial Seizures. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00552305	A5 – keine RCT
[07]	NCT00655486	Study to Assess the Long-term Safety of Oral Lacosamide in Subjects With Partial-onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655486	A5 – keine RCT
[08]	NCT00655551	Safety of Intravenous Lacosamide Dose Followed by Twice Daily Oral Lacosamide in Subjects With Partial-onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655551	A5 – keine RCT

[09]	NCT00771927	Post-Authorization Safety Study to Assess the Safety of Vimpat as add-on Therapy in Patients With Partial-onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00771927	A5 – keine RCT
[10]	NCT00800215	A Trial to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous SPM 927. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800215	A3 – falscher Komparator
[11]	NCT00832884	The Safety of Intravenous Lacosamide. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832884	A5 – keine RCT
[12]	NCT00938431	A Multicenter, Open-Label Study To Investigate The Safety And Pharmacokinetics Of Lacosamide In Children With Partial Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938431	A5 – keine RCT
[13]	NCT00938912	An Open-Label Study to Determine Safety , Tolerability, and Efficacy of Oral Lacosamide in Children With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00938912	A5 – keine RCT
[14]	NCT00955357	Trial to Assess Lacosamide as the First add-on Antiepileptic Drug Treatment in Patients With Partial-onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00955357	A5 – keine RCT
[15]	NCT01098162	VimpatÂ® Added as Adjunctive Therapy to One Baseline Antiepileptic Drug. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098162	A5 – keine RCT
[16]	NCT01110187	A Pilot Study of NSICU Assessment of Seizure Prophylaxis With Lacosamide. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110187	A1 – falsche Patientenpopulation
[17]	NCT01118949	Open-Label Study to Assess Lacosamide Safety as Add-on Therapy for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118949	A5 – keine RCT
[18]	NCT01118962	Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Seizure Frequency Associated With Lacosamide for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118962	A5 – keine RCT

[19]	NCT01175954	Cognitive and Behavioral Effects of Lacosamide. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175954	A5 – keine RCT
[20]	NCT01190098	Randomized Controlled Trial to Assess Effects of Lacosamide on Sleep and Wake in Adults With Focal Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190098	A4 – kein patienten-relevanter Endpunkt berichtet
[21]	NCT01235403	Trial to Assess Optimized Dosage of Lacosamide as add-on Therapy in Patients With Partial Onset Seizure. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235403	A5 – keine RCT
[22]	NCT01236001	Belgian Drug-utilization Study to Evaluate the Use of VIMPAT® as Adjunctive Treatment of Partial Onset Seizures in Subjects Aged 16 and Older. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236001	A5 – keine RCT
[23]	NCT01243177	Trial Comparing the Efficacy and Safety of Lacosamide (LCM) to Carbamazepine Controlled-Release (CBZ-CR); Initial Monotherapy in Epilepsy; Subjects Aged 16 and Older. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01243177	A1 – falsche Patienten-population
[24]	NCT01296880	Effects of Adjunctive Lacosamide on Mood States and Quality of Life (QOL) in Patients With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296880	A5 – keine RCT
[25]	NCT01345058	Add on Lacosamide Versus High Dose Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345058	A5 – keine RCT
[26]	NCT01375374	Hormonal and Lipid Levels in Male Subjects After a Switch From Carbamazepine to Lacosamide. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375374	A5 – keine RCT
[27]	NCT01390909	Clinical and Economic Burden of Uncontrolled Epilepsy: Analyses From a Medicaid Database and a Private Health Plan Database. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01390909	A5 – keine RCT
[28]	NCT01399528	A Pharmacogenomic Exploration of Lacosamide Response. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01399528	A5 – keine RCT

[29]	NCT01432171	Lacosamide for Seizure Prophylaxis in High-Grade Gliomas. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432171	A1 – falsche Patienten-population
[30]	NCT01450111	To Evaluate the Pharmacokinetics and Safety/Tolerability of Lacosamide in 3 Dosages in Healthy Male Korean Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01450111	A1 – falsche Patienten-population
[31]	NCT01458522	Intravenous Lacosamide Compared With Fosphenytoin in the Treatment of Patients With Frequent Nonconvulsive Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458522	A3 – falscher Komparator
[32]	NCT01465997	Evaluating Long Term Safety of Lacosamide (LCM) to Carbamazepine Controlled-release (CBZ-CR); Initial Monotherapy in Epilepsy Subjects 16 Years and Older. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465997	A2 – falsche Intervention
[33]	NCT01484977	eValuation of the Efficacy and toleRability of Vimpat When Added to lEvetiracetam. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484977	A5 – keine RCT
[34]	NCT01587339	Systematic Review: Retigabine for Adjunctive Therapy in Partial Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587339	A5 – keine RCT
[35]	NCT01620840	Lacosamid-i.v.-Register. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620840	A5 – keine RCT
[36]	NCT01673282	Study Evaluating Changes in Total Drug Load and Seizure Frequency Using VimpatÂ® (Lacosamide) in Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673282	A5 – keine RCT
[37]	NCT01724918	Lacosamide IV and EEG/EKG (LIVE) Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724918	A3 – falscher Komparator
[38]	NCT01832038	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Long-term Adjunctive Therapy With Lacosamide in Adults With Partial-onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832038	A5 – keine RCT
[39]	NCT01858870	Observational Retrospective Study of Effectivity and Tolerability in Patients With Lacosamide Medication. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858870	A5 – keine RCT

[40]	NCT01921205	Study to Investigate Lacosamide as Add-on Therapy in Subjects ≥4 Years to <17 Years of Age With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01921205	A7 – Studie laufend, keine Interimsanalyse verfügbar
[41]	NCT01964560	Long-term Extension Study to Investigate Lacosamide as an Add-on Therapy in Children With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964560	A5 – keine RCT
[42]	NCT01969851	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Lacosamide Added to the Patients Current Therapy in Patients Aged 1 Month to Less Than 18 Years Old With Epilepsy Syndromes Associated With Generalized Seizures.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969851	A5 – keine RCT
[43]	NCT01981447	IV Lacosamide: The Safety of Intravenous Lacosamide. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981447	A5 – keine RCT
[44]	NCT02124564	A Trial to Evaluate the Long Term Safety and Tolerability of Lacosamide Taken as Monotherapy in Adults With Partial-onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124564	A5 – keine RCT
[45]	NCT02192814	Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of iv Lacosamide in Japanese Adults With Partial-onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192814	A5 – keine RCT
[46]	NCT02276053	Study of Lacosamide Added to One Routine Drug Treatment for Epilepsy in Patients With Brain Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276053	A5 – keine RCT
[47]	NCT02408523	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Lacosamide Versus Placebo (a Pill Without Active Medication) in Patients With Idiopathic Generalised Epilepsy Who Are Already Taking Anti-epileptic Medications. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408523	A7 - keine Ergebnisse verfügbar
[48]	NCT02408549	Saftey and Efficacy of Lacosamide as Additional Therapy in Patients Suffering From Epileptic Tonic Clonic Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408549	A5 - keine RCT
[49]	NCT02409433	Comparative Trial of IV Lacosamide Versus Phenytoin for Seizure Management. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409433	A3 - falscher Komparator

[50]	NCT02477839	Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Subjects ≥1 Month to <4 Years With Partial-onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477839	A1 - falsche Patienten-population
[51]	NCT02582866	A Clinical Study to Investigate the Long-term Use of Lacosamide as Monotherapy in Subjects Who Completed Study SP0994. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582866	A5 - keine RCT
WHO-ICTRP			
Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)**
[52]	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000668	A3 – falscher Komparator
[53]	CTRI/2014/12/005260	Safety and Tolerability study of Lacosamide Injection in Patients with Partial Onset Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/12/005260	A5 – keine RCT
[54]	EUCTR2010-019268-35-FR	A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY, SAFETY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE (200 mg - 400mg/day) AS ADD-ON THERAPY FOR PATIENTS WITH PARTIAL ONSET EPILEPSY USING A FLEXIBLE DOSE-ESCALATION SCHEDULE AND INDIVIDUALIZED MAINTENANCE DOSES - SELF. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019268-35-FR	A5 – keine RCT
[55]	EUCTR2010-019765-28-DE	Study investigating lacosamide- already approved by the European Medicines Agency as add on therapy for the treatment of partial-onset seizures in a new indication- in patients with new or recently diagnosed with epilepsy and experiencing partial-onset or generalized tonic-clonic seizures. Study has two groups: One group of patients will be treated with lacosamide + placebo and a second one with carbamazepine + placebo. Neither the patient nor the doctor will know the treatment group. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019765-28-DE	A1 – falsche Patienten-population

[56]	EUCTR2010-021238-74-DE	Study investigating lacosamide- already approved by the European Medicines Agency as add on therapy for the treatment of partial-onset seizures in a new indication- in patients epilepsy and experiencing partial-onset or generalized tonic-clonic seizures. Study has two groups: One group of patients will be treated with lacosamide + placebo and a second one with carbamazepine + placebo. Neither the patient nor the doctor will know the treatment group. Only for patients coming from trial SP0993. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021238-74-DE	A2 – falsche Intervention
[57]	EUCTR2010-022534-84-DE	A multi-center, 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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022534-84-DE	A5 – keine RCT
[58]	EUCTR2012-001446-18-DE	A study to investigate the safety and efficacy of Lacosamide taken alongside the patients current therapy in patients aged 1 month to 18 years old with epilepsy sydromes associated with generalised seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001446-18-DE	A5 – keine RCT
[59]	EUCTR2012-005012-26-BE	A CLINICAL STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS AN ADD ON THERAPY IN CHILDREN WITH EPILEPSY WITH PARTIAL ONSET SEIZURES. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005012-26-BE	A5 – keine RCT
[60]	EUCTR2013-001834-16-IT	EVALUATION OF SEIZURE CONTROL AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH BRAIN TUMOR RELATED EPILEPSY TREATED WITH LACOSAMIDE AS ADD-ON THERAPY: A PROSPECTIVE EXPLORATIVE STUDY. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001834-16-IT	A5 – keine RCT
[61]	EUCTR2014-002629-36-Outside-EU/EEA	A study to investigate the pharmacokinetics in children (aged 1 month to 17 years) with epilepsy, prescribed lacosamide. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002629-36-Outside-EU/EEA	A3 – falscher Komparator

[62]	NCT00520741	Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide Monotherapy for Partial-onset Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00520741	A2 – falsche Intervention
[63]	NCT00522275	Determine Safety and Efficacy of Long-term Oral Lacosamide in Patients With Partial Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00522275	A5 – keine RCT
[64]	NCT00530855	Trial to Assess Long-term Lacosamide (LCM) Monotherapy Use and Safety of LCM Monotherapy and Adjunctive Therapy for Partial-onset Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00530855	A5 – keine RCT
[65]	NCT00552305	To Determine Tolerability and Efficacy of Long-term Oral Lacosamide in Patients With Partial Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00552305	A5 – keine RCT
[66]	NCT00655486	Study to Assess the Long-term Safety of Oral Lacosamide in Subjects With Partial-onset Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00655486	A5 – keine RCT
[67]	NCT00655551	Safety of Intravenous Lacosamide Dose Followed by Twice Daily Oral Lacosamide in Subjects With Partial-onset Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00655551	A5 – keine RCT
[68]	NCT00800215	A Trial to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous SPM 927. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00800215	A3 – falscher Komparator
[69]	NCT00832884	The Safety of Intravenous Lacosamide. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832884	A5 – keine RCT
[70]	NCT00938431	A Multicenter, Open-Label Study To Investigate The Safety And Pharmacokinetics Of Lacosamide In Children With Partial Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00938431	A5 – keine RCT

[71]	NCT00938912	An Open-Label Study to Determine Safety, Tolerability, and Efficacy of Oral Lacosamide in Children With Epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00938912	A5 – keine RCT
[72]	NCT00955357	Trial to Assess Lacosamide as the First add-on Anti-epileptic Drug Treatment in Patients With Partial-onset Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00955357	A5 – keine RCT
[73]	NCT01118949	Open-Label Study to Assess Lacosamide Safety as Add-on Therapy for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01118949	A5 – keine RCT
[74]	NCT01118962	Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Seizure Frequency Associated With Lacosamide for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01118962	A5 – keine RCT
[75]	NCT01175954	Cognitive and Behavioral Effects of Lacosamide. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01175954	A5 – keine RCT
[76]	NCT01190098	Randomized Controlled Trial to Assess Effects of Lacosamide on Sleep and Wake in Adults With Focal Epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01190098	A4 – kein patienten-relevanter Endpunkt berichtet
[77]	NCT01345058	Add on Lacosamide Versus High Dose Monotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01345058	A5 – keine RCT
[78]	NCT01450111	To Evaluate the Pharmacokinetics and Safety/Tolerability of Lacosamide in 3 Dosages in Healthy Male Korean Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01450111	A1 – falsche Patienten-population
[79]	NCT01484977	eValuation of the Efficacy and toleRability of Vimpat When Added to lEvetiracetam. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484977	A5 – keine RCT

[80]	NCT01587339	Systematic Review: Retigabine for Adjunctive Therapy in Partial Epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01587339	A5 – keine RCT
[81]	NCT01620840	Lacosamid-i.v.-Register. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620840	A5 – keine RCT
[82]	NCT01724918	Lacosamide IV and EEG/EKG (LIVE) Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01724918	A3 – falscher Komparator
[83]	NCT01832038	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Long-term Adjunctive Therapy With Lacosamide in Adults With Partial-onset Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832038	A5 – keine RCT
[84]	NCT01858870	Observational Retrospective Study of Effectivity and Tolerability in Patients With Lacosamide Medication. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01858870	A5 – keine RCT
[85]	NCT01921205	Study to Investigate Lacosamide as Add-on Therapy in Subjects ≥4 Years to <17 Years of Age With Partial Onset Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01921205	A7 – Studie laufend, keine Interimsanalyse verfügbar
[86]	NCT01981447	IV Lacosamide: The Safety of Intravenous Lacosamide. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981447	A5 – keine RCT
[87]	NCT02124564	A Trial to Evaluate the Long Term Safety and Tolerability of Lacosamide Taken as Monotherapy in Adults With Partial-onset Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02124564	A5 – keine RCT
[88]	NCT02192814	Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of iv Lacosamide in Japanese Adults With Partial-onset Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192814	A5 – keine RCT

[89]	EUCTR2011-003100-21-PT	A study to assess the safety and efficacy of Lacosamide versus placebo (a pill without active medication) in patients with idiopathic generalised epilepsy who are already taking anti-epileptic medications. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003100-21-PT	A7 - keine Ergebnisse verfügbar
[90]	EUCTR2013-000717-20-HU	EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS =1 MONTH TO <4 YEARS WITH PARTIAL-ONSET SEIZURES. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000717-20-HU	A1 - falsche Patienten-population
[91]	EUCTR2013-002195-40-GB	Ketogenic diet treatment of epilepsy in infants. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002195-40-GB	A1 - falsche Patienten-population
[92]	EUCTR2015-001549-96-DE	A clinical study to investigate the long-term use of Lacosamide as monotherapy in subjects who completed SP0994. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001549-96-DE	A5 - keine RCT
[93]	NCT00771927	Post-Authorization Safety Study to Assess the Safety of Vimpat as add-on Therapy in Patients With Partial-onset Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00771927	A5 - keine RCT
[94]	NCT02408523	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Lacosamide Versus Placebo (a Pill Without Active Medication) in Patients With Idiopathic Generalised Epilepsy Who Are Already Taking Anti-epileptic Medications. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02408523	A7 - keine Ergebnisse verfügbar
[95]	NCT02408549	Saftey and Efficacy of Lacosamide as Additional Therapy in Patients Suffering From Epileptic Tonic Clonic Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02408549	A5 - keine RCT
EU-CTR			
Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)**

[96]	2004-000152-16	An international open-label extension trial to determine safety and efficacy of long-term oral SPM 927 in patients with partial seizures. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000152-16	A3 – falscher Komparator
[97]	2004-002322-22	A multi-center, 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 genera.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002322-22	A3 – falscher Komparator
[98]	2007-005439-27	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005439-27	A2 – falsche Intervention
[99]	2007-005440-25	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005440-25	A3 – falscher Komparator
[100]	2008-005065-64	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, two-arm parallel-group study of BGG492 as monotherapy in individuals with refractory partial seizures undergoing inpatient evaluation fo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005065-64	A2 – falsche Intervention
[101]	2009-011181-28	An open-label, multicenter, multinational study of lacosamide as first add-on anti epileptic drug (AED) treatment in subjects with partial onset seizures. ESTUDIO ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y MULTINACI.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011181-28	A1 – falsche Patientenpopulation
[102]	2010-019268-35	A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY, SAFETY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE (200 mg - 400mg/day) AS ADD-ON THERAPY FOR PATIENTS WITH PARTIAL ONSET EPILEPSY USING A FLEXIBLE DOS.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019268-35	A5 – keine RCT

[103]	2010-019765-28	A MULTICENTER, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMIZED, POSITIVE CONTROLLED STUDY COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE (200 TO 600MG/DAY) TO CONTROLLED RELEASE CARBAMAZEPINE (400 TO 1200M.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019765-28	A1 – falsche Patienten-population
[104]	2010-021238-74	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, FOLLOW UP STUDY EVALUATING THE LONG TERM SAFETY OF LACOSAMIDE (200 TO 600MG/DAY) IN COMPARISON WITH CONTROLLED-RELEASE CARBAMAZEPINE (400 TO 1200MG/DAY), ... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021238-74	A2 – falsche Interven-tion
[105]	2010-021448-17	A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and tolerability of BGG492 TID as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures completing double-blind, pla.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021448-17	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
[106]	2010-022534-84	A multi-center, 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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022534-84	A5 – keine RCT
[107]	2011-001558-27	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001558-27	A5 – keine RCT
[108]	2011-001559-35	AN OPEN-LABEL STUDY TO DETERMINE SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF LONG-TERM ORAL LACOSAMIDE (LCM) AS ADJUNCTIVE THERAPY IN CHILDREN WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001559-35	A5 – keine RCT

[109]	2011-002461-37	A PROSPECTIVE, MULTINATIONAL, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, EXPLORATIVE STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE WHEN ADDED TO LEVETIRACETAM WITH WITHDRAWAL OF THE CONCOMITANT SODIUM.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002461-37	A5 – keine RCT
[110]	2012-001446-18	A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS ≥1 MONTH TO <18 YEARS WITH EPILEPSY SYNDROMES ASSOCIATED WITH GE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001446-18	A5 – keine RCT
[111]	2012-004996-38	A MULTICENTER, DOUBLE BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH EPILEPSY ≥4 YEARS TO <1.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004996-38	A1 – falsche Patienten-population
[112]	2012-005012-26	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, LONG-TERM EXTENSION STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH EPILEPSY WITH PARTIAL ONSET SEIZURES. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005012-26	A5 – keine RCT
[113]	2013-001834-16	EVALUATION OF SEIZURE CONTROL AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH BRAIN TUMOR RELATED EPILEPSY TREATED WITH LACOSAMIDE AS ADD-ON THERAPY: A PROSPECTIVE EXPLORATIVE STUDY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001834-16	A5 – keine RCT
[114]	2014-002629-36	A multicenter, open-label study to investigate the pharmacokinetics of commercial lacosamide oral formulation as therapy in children (aged 1 month to 17 years) with epilepsy.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002629-36	A3 – falscher Kompa-rator

[115]	2011-003100-21	A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR UNCONTROLLED PRIMARY GENERALIZED TONIC-.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003100-21	A7 - keine Ergebnisse verfügbar
[116]	2012-001770-29	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR UNCONTROLLED PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES IN SUBJECTS W.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001770-29	A5 - keine RCT
[117]	2013-000717-20	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH EPILEPSY ≥1 MONTH TO <4.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000717-20	A1 - falsche Patienten-population
[118]	2013-002195-40	A randomised controlled trial of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of two years. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002195-40	A1 - falsche Patienten-population
[119]	2014-004375-23	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 idi.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004375-23	A5 - keine RCT
[120]	2014-004378-40	A 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 Wi.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004378-40	A5 - keine RCT
[121]	2014-004379-22	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. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004379-22	A5 - keine RCT

[122]	2014-004384-21	A Multicenter, Open-label Extension Trial to Assess the Long-term Safety and Tolerability of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial-onset Seizures. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004384-21	A5 - keine RCT
[123]	2014-004398-18	An Open-label Extension Trial to Determine Safety and Efficacy of Long-term Oral SPM 927 in Patients With Partial Seizures. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004398-18	A5 - keine RCT
[124]	2015-001549-96	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, FOLLOW-UP STUDY TO ASSESS THE LONG-TERM USE OF LACOSAMIDE (FLEXIBLE DOSE FROM 200 TO 600 MG/DAY) USED AS MONOTHERAPY IN SUBJECTS WHO COMPLETED SP0994 AND RECEIVED LACOSA.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 18.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001549-96	A5 - keine RCT
PharmNet.Bund			
Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)**
[125]	2004-002322-22	A multi-center, 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.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3 – falscher Komparator
[126]	2006-005048-97	A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF 400MG/DAY LACOSAMIDE IN SUBJECTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
[127]	2007-005439-27	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A2 – falsche Intervention
[128]	2008-005065-64	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, two-arm parallel-group study of BGG492 as monotherapy in individuals with refractory partial seizures undergoing inpatient evaluation for epilepsy surgery. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A2 – falsche Intervention

[129]	2009-011181-28	An open-label, multicenter, multinational study of lacosamide as first add-on anti-epileptic drug (AED) treatment in subjects with partial onset seizures.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1 – falsche Patienten-population
[130]	2010-019765-28	A MULTICENTER, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMIZED, POSITIVE CONTROLLED STUDY COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE (200 TO 600MG/DAY) TO CONTROLLED RELEASE CARBAMAZEPINE (400 TO 1200MG/DAY), USED AS MONOTHERAPY IN SUBJECTS (>=16 YEARS) NEWLY OR RECENTLY DIAGNOSED WITH EPILEPSY AND EXPERIENCING PARTIAL ONSET OR GENERALIZED TONIC CLONIC SEIZURES. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1 – falsche Patienten-population
[131]	2010-021238-74	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, FOLLOW UP STUDY EVALUATING THE LONG TERM SAFETY OF LACOSAMIDE (200 TO 600MG/DAY) IN COMPARISON WITH CONTROLLED-RELEASE CARBAMAZEPINE (400 TO 1200MG/DAY), USED AS MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH PARTIAL ONSET OR GENERALIZED TONIC CLONIC SEIZURES >=16 YEARS OF AGE COMING FROM THE SP0993 STUDY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A2 – falsche Interven-tion
[132]	2010-021448-17	A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and tolerability of BGG492 TID as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures completing double-blind, placebo-controlled study CBGG492A2207 or CBGG492A2211.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
[133]	2010-022534-84	A multi-center, 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.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A5 – keine RCT
[134]	2011-001559-35	AN OPEN-LABEL STUDY TO DETERMINE SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF LONG-TERM ORAL LACOSAMIDE (LCM) AS ADJUNCTIVE THERAPY IN CHILDREN WITH EPILEPSY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A5 – keine RCT

[135]	2011-002461-37	A PROSPECTIVE, MULTINATIONAL, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, EXPLORATIVE STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE WHEN ADDED TO LEVETIRACETAM WITH WITHDRAWAL OF THE CONCOMITANT SODIUM CHANNEL BLOCKING ANTIEPILEPTIC DRUG IN SUBJECTS WITH UNCONTROLLED PARTIAL-ONSET SEIZURES. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A5 – keine RCT
[136]	2012-001446-18	A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS >=1 MONTH TO <18 YEARS WITH EPILEPSY SYNDROMES ASSOCIATED WITH GENERALIZED SEIZURES. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A5 – keine RCT
[137]	2011-003100-21	A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR UNCONTROLLED PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES IN SUBJECTS WITH IDIOPATHIC GENERALIZED EPILEPSY. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 - keine Ergebnisse verfügbar
[138]	2012-001770-29	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR UNCONTROLLED PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES IN SUBJECTS WITH IDIOPATHIC GENERALIZED EPILEPSY. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 - keine RCT
[139]	2012-005012-26	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, LONG-TERM EXTENSION STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH EPILEPSY WITH PARTIAL ONSET SEIZURES. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 - keine RCT

[140]	2013-000717-20	A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH EPILEPSY >=1 MONTH TO <4 YEARS OF AGE WITH PARTIAL-ONSET SEIZURES. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patienten-population
[141]	2015-001549-96	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, FOLLOW-UP STUDY TO ASSESS THE LONG-TERM USE OF LACOSAMIDE (FLEXIBLE DOSE FROM 200 TO 600 MG/DAY) USED AS MONOTHERAPY IN SUBJECTS WHO COMPLETED SP0994 AND RECEIVED LACOSAMIDE MONOTHERAPY TREATMENT. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 - keine RCT

Tabelle 4-246: Im Zuge der Registersuche ausgeschlossene Studien zum Vergleichswirkstoff Eslicarbazepin

ClinicalTrials.gov			
Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)**
[01]	NCT00866775	Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate Monotherapy in Subjects With Partial Epilepsy Not Well Controlled by Current Antiepileptic Drugs. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866775	A2 – falsche Intervention
[02]	NCT00898560	Effect of Repeat Administration of Eslicarbazepine Acetate on the Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898560	A1 – falsche Patientenpopulation
[03]	NCT00900237	Study to Evaluate Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Eslicarbazepine Acetate and Oxcarbazepine. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900237	A3 – falscher Komparator
[04]	NCT00910247	Eslicarbazepine Acetate Monotherapy Long Term Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910247	A5 – keine RCT
[05]	NCT00987558	Effect of Repeated Administration of Eslicarbazepine Acetate on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00987558	A1 – falsche Patientenpopulation
[06]	NCT00988156	Eslicarbazepine Acetate (BIA 2 093) as Therapy for Refractory Partial Seizures in Children. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988156	A1 – falsche Patientenpopulation
[07]	NCT01091662	Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate Monotherapy in Subjects With Partial Epilepsy Not Well Controlled by Current Antiepileptic Drugs. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091662	A2 – falsche Intervention
[08]	NCT01162460	Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as Monotherapy for Patients With Newly Diagnosed Partial-onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162460	A2 – falsche Intervention
[09]	NCT01422720	Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate as Adjunctive Therapy for Partial Seizures in Elderly Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422720	A5 – keine RCT

[10]	NCT01527513	Effects of Eslicarbazepine Acetate (Esl, Bia 2-093) on Cognitive Function in Children With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527513	A1 – falsche Patienten-population
[11]	NCT01532726	Eslicarbazepine Acetate as Add-On Treatment to One Baseline Antiepileptic Drug (ESLADOBA). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532726	A5 – keine RCT
[12]	NCT01587339	Systematic Review: Retigabine for Adjunctive Therapy in Partial Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587339	A5 – keine RCT
[13]	NCT01678976	Tolerability and Pharmacokinetics of a Single 900 mg Oral Dose of BIA 2-093 and Oxcarbazepine in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678976	A1 – falsche Patienten-population
[14]	NCT01679002	Steady-state Pharmacokinetics of BIA 2-093 and Oxcarbazepine in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01679002	A1 – falsche Patienten-population
[15]	NCT01830400	A Post-marketing Study Evaluating Eslicarbazepine Acetate (ESL) as Adjunctive Treatment in Partial-Onset Seizures (Study E2093-E044-404) (EPOS). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830400	A5 – keine RCT
[16]	NCT01878578	The Effect of BIA 2-093 on the Steady-state Pharmacokinetic Profile of Phenytoin in Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878578	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
[17]	NCT01879332	A Sequential Multiple Ascending Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Eslicarbazepine Acetate in Adult Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879332	A1 – falsche Patienten-population
[18]	NCT01879345	A Study to Evaluate the Tolerability and Pharmacokinetics of Two Single and Multiple High Dose Regimens of BIA 2-093 In Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879345	A1 – falsche Patienten-population
[19]	NCT02021461	Double-blind Study in Paediatric Epileptic to Compare the Subject Preference for ESL Suspension Formulation With Alternative Flavours. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021461	A1 – falsche Patienten-population

[20]	NCT02170064	Pharmacokinetics, Efficacy and Tolerability of BIA 2-093. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170064	A1 – falsche Patienten-population
[21]	NCT02170649	The Tolerability and Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single 800 mg Oral Dose of BIA 2-093. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170649	A1 – falsche Patienten-population
[22]	NCT02171195	A Single Centre, Phase I, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetic Profile and Effects on EEG of Single Rising Oral Doses of BIA 2-093. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02171195	A1 – falsche Patienten-population
[23]	NCT02171234	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Rising Multiple Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Steady State Pharmacokinetic Profile and CNS Effects of BIA 2-093. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02171234	A1 – falsche Patienten-population
[24]	NCT02172742	The Effect of BIA 2-093 on the Steady-state Pharmacokinetics of Digoxin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172742	A1 – falsche Patienten-population
[25]	NCT02172755	Single-dose and Steady-state Pharmacokinetics of BIA 2-093 and Its Metabolites. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172755	A1 – falsche Patienten-population
[26]	NCT02279667	Single-dose Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of an Oral Suspension and Two Tablet Formulations of BIA 2-093. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279667	A1 – falsche Patienten-population
[27]	NCT02281422	An Open-label, Single-dose, Single-centre Study, Investigating the Pharmacokinetics of BIA 2-093. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281422	A5 – keine RCT
[28]	NCT02281448	Effect of BIA 2-093 on the Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281448	A1 – falsche Patienten-population
[29]	NCT02281526	An Open-label, Multiple-dose, Single-centre Study, Investigating the Pharmacokinetics of BIA 2-093. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281526	A5 – keine RCT

[30]	NCT02281591	Disposition of Eslicarbazepine Acetate and Its Metabolites S-licarbazepine and R-licarbazepine. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281591	A1 – falsche Patienten-population
[31]	NCT02283788	Trial to Evaluate the Effect of Eslicarbazepine Acetate on Cardiac Repolarization. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283788	A1 – falsche Patienten-population
[32]	NCT02283801	Open-label Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate and Lamotrigine.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283801	A1 – falsche Patienten-population
[33]	NCT02283814	A Open-label, Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate and Topiramate. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283814	A1 – falsche Patienten-population
[34]	NCT02283827	Open-label Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate and Phenytoin.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283827	A1 – falsche Patienten-population
[35]	NCT02283840	Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of Eslicarbazepine Acetate Versus To-be-marketed Formulation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283840	A1 – falsche Patienten-population
[36]	NCT02284828	Effects of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) on Cognition and Psychomotor Function. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284828	A1 – falsche Patienten-population
[37]	NCT02284854	Pharmacokinetic Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate and Carbamazepine. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284854	A1 – falsche Patienten-population
[38]	NCT02284880	Comparative Bioavailability Study of Two Different Sources of Eslicarbazepine Acetate. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284880	A1 – falsche Patienten-population
[39]	NCT02287415	The Effect of BIA 2-093 on the Steady-state Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Profiles of Warfarin. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02287415	A1 – falsche Patienten-population
[40]	NCT02288312	Food Effect and Dosage Form Proportionality Study of Eslicarbazepine Acetate. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288312	A1 – falsche Patienten-population

[41]	NCT02484001	Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Monotherapy in Patients With Newly Diagnosed Partial-onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484001	A5 - keine RCT
[42]	NCT02491073	Study to Evaluate Serum Free Thyroxine (FT4) and Free Triiodothyronine (FT3) Measurements for Subjects Treated With Eslicarbazeine Acetate (ESL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491073	A5 - keine RCT
[43]	NCT02520557	An Exploratory Study of Genetic and Clinical Factors for Serious Skin Reactions Among Users of Eslicarbazepine Acetate. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520557	A5 - keine RCT
[44]	NCT02556320	Immunological and Viral Parameters in Patients Receiving Anti-epileptic Drugs. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556320	A5 - keine RCT
[45]	NCT02573272	Impact of Eslicarbazepine Acetate on Lipid Metabolism and Cardiovascular Risk Factors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573272	A5 - keine RCT
WHO-ICTRP			
Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)**
[46]	CTRI/2010/091/000100	A Clinical Trial to Investigate Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate Tablet versus Oxcarbazepine SR Tablet Eslicarbazepine as an Adjunctive Treatment in Patients With Refractory Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalisation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000100	A3 – falscher Komparator
[47]	EUCTR2004-000483-27-SE	Efficacy and safety of BIA 2-093 as adjunctive therapy for refractory partial seizures in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial. - None. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000483-27-SE	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
[48]	EUCTR2004-000766-12-AT	Efficacy and safety of BIA 2-093 as adjunctive therapy for refractory partial seizures in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000766-12-AT	A7 – keine Ergebnisse verfügbar

[49]	EUCTR2007-001887-55-PT	Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Therapy for Refractory Partial Seizures in Children. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001887-55-PT	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
[50]	EUCTR2008-005606-39-NL	EFFECTS OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) ON COGNITIVE FUNCTION IN CHILDREN WITH PARTIAL ONSET SEIZURES: AN ADD-ON, DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005606-39-NL	A1 – falsche Patienten-population
[51]	EUCTR2009-011135-13-DE	EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE AS MONOTHERAPY FOR PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL-ONSET SEIZURES. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011135-13-DE	A1 – falsche Patienten-population
[52]	EUCTR2009-012587-14-ES	SEGURIDAD Y EFICACIA DEL ACETATO DE ESLICARBAZEPINA (ESL) COMO TERAPIA ADYUVANTE PARA CRISIS PARCIALES EN PACIENTES MAYORES/SAFETY AND EFFICACY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (ESL) AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR PARTIAL SEIZURES IN ELDERLY PATIENTS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012587-14-ES	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
[53]	EUCTR2010-018684-42-CZ	N/A. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018684-42-CZ	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
[54]	EUCTR2010-019000-22-CZ	Long-Term Eslicarbazepine Acetate Extension Study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019000-22-CZ	A5 – keine RCT
[55]	NCT00866775	Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate Monotherapy in Subjects With Partial Epilepsy Not Well Controlled by Current Antiepileptic Drugs. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00866775	A2 – falsche Interven-tion
[56]	NCT00898560	Effect of Repeat Administration of Eslicarbazepine Acetate on the Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00898560	A1 – falsche Patienten-population

[57]	NCT00900237	Study to Evaluate Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Eslicarbazepine Acetate and Oxcarbazepine. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00900237	A3 – falscher Komparator
[58]	NCT00910247	Eslicarbazepine Acetate Monotherapy Long Term Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00910247	A5 – keine RCT
[59]	NCT00987558	Effect of Repeated Administration of Eslicarbazepine Acetate on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00987558	A1 – falsche Patientenpopulation
[60]	NCT01091662	Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate Monotherapy in Subjects With Partial Epilepsy Not Well Controlled by Current Antiepileptic Drugs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01091662	A2 – falsche Intervention
[61]	NCT01527513	Effects of Eslicarbazepine Acetate (Esl, Bia 2-093) on Cognitive Function in Children With Partial Onset Seizures. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527513	A1 – falsche Patientenpopulation
[62]	NCT01678976	Tolerability and Pharmacokinetics of a Single 900 mg Oral Dose of BIA 2-093 and Oxcarbazepine in Healthy Volunteers. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01678976	A1 – falsche Patientenpopulation
[63]	NCT01679002	Steady-state Pharmacokinetics of BIA 2-093 and Oxcarbazepine in Healthy Volunteers. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01679002	A1 – falsche Patientenpopulation
[64]	NCT01878578	The Effect of BIA 2-093 on the Steady-state Pharmacokinetic Profile of Phenytoin in Patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01878578	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
[65]	NCT01879332	A Sequential Multiple Ascending Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Eslicarbazepine Acetate in Adult Healthy Volunteers. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01879332	A1 – falsche Patientenpopulation

[66]	NCT01879345	A Study to Evaluate the Tolerability and Pharmacokinetics of Two Single and Multiple High Dose Regimens of BIA 2-093 In Healthy Volunteers. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01879345	A1 – falsche Patienten-population
[67]	NCT02170064	Pharmacokinetics, Efficacy and Tolerability of BIA 2-093. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02170064	A1 – falsche Patienten-population
[68]	NCT02170649	The Tolerability and Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single 800 mg Oral Dose of BIA 2-093. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02170649	A1 – falsche Patienten-population
[69]	NCT02171195	A Single Centre, Phase I, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetic Profile and Effects on EEG of Single Rising Oral Doses of BIA 2-093. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02171195	A1 – falsche Patienten-population
[70]	NCT02171234	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Rising Multiple Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Steady State Pharmacokinetic Profile and CNS Effects of BIA 2-093. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02171234	A1 – falsche Patienten-population
[71]	NCT02172742	The Effect of BIA 2-093 on the Steady-state Pharmacokinetics of Digoxin. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02172742	A1 – falsche Patienten-population
[72]	NCT02172755	Single-dose and Steady-state Pharmacokinetics of BIA 2-093 and Its Metabolites. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02172755	A1 – falsche Patienten-population
[73]	NCT02279667	Single-dose Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of an Oral Suspension and Two Tablet Formulations of BIA 2-093. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02279667	A1 – falsche Patienten-population

[74]	NCT02281422	An Open-label, Single-dose, Single-centre Study, Investigating the Pharmacokinetics of BIA 2-093. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02281422	A5 – keine RCT
[75]	NCT02281448	Effect of BIA 2-093 on the Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02281448	A1 – falsche Patienten-population
[76]	NCT02281526	An Open-label, Multiple-dose, Single-centre Study, Investigating the Pharmacokinetics of BIA 2-093. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02281526	A5 – keine RCT
[77]	NCT02281591	Disposition of Eslicarbazepine Acetate and Its Metabolites S-licarbazepine and R-licarbazepine. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02281591	A1 – falsche Patienten-population
[78]	NCT02283788	Trial to Evaluate the Effect of Eslicarbazepine Acetate on Cardiac Repolarization. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283788	A1 – falsche Patienten-population
[79]	NCT02283801	Open-label Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate and Lamotrigine. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283801	A1 – falsche Patienten-population
[80]	NCT02283814	A Open-label, Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate and Topiramate. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283814	A1 – falsche Patienten-population
[81]	NCT02283827	Open-label Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate and Phenytoin. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283827	A1 – falsche Patienten-population
[82]	NCT02283840	Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of Eslicarbazepine Acetate Versus To-be-marketed Formulation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283840	A1 – falsche Patienten-population

[83]	NCT02284828	Effects of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) on Cognition and Psychomotor Function. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284828	A1 – falsche Patienten-population
[84]	NCT02284854	Pharmacokinetic Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate and Carbamazepine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284854	A1 – falsche Patienten-population
[85]	NCT02284880	Comparative Bioavailability Study of Two Different Sources of Eslicarbazepine Acetate. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284880	A1 – falsche Patienten-population
[86]	NCT02287415	The Effect of BIA 2-093 on the Steady-state Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Profiles of Warfarin. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287415	A1 – falsche Patienten-population
[87]	NCT02288312	Food Effect and Dosage Form Proportionality Study of Eslicarbazepine Acetate. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02288312	A1 – falsche Patienten-population
EU-CTR			
Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)**
[88]	2007-001887-55	Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) as adjunctive therapy for refractory partial seizures in children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multice.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001887-55	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
[89]	2008-005606-39	EFFECTS OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) ON COGNITIVE FUNCTION IN CHILDREN WITH PARTIAL ONSET SEIZURES: AN ADD-ON, DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTICENTRE CL.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005606-39	A1 – falsche Patienten-population

[90]	2009-011135-13	EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS MONOTHERAPY FOR PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL-ONSET SEIZURES: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MU.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011135-13	A1 – falsche Patienten-population
[91]	2009-012587-14	SEGURIDAD Y EFICACIA DEL ACETATO DE ESLICARBAZEPINA (ESL) COMO TERAPIA ADYUVANTE PARA CRISIS PARCIALES EN PACIENTES MAYORES/SAFETY AND EFFICACY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (ESL) AS ADJUNCTIVE THERA.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012587-14	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
[92]	2010-018684-42	Double-Blind, Randomized, Historical Control Study of the Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate Monotherapy in Subjects with Partial Epilepsy Not Well Controlled by Current Antiepileptic D.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018684-42	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
[93]	2010-019000-22	Long-Term Eslicarbazepine Acetate Extension Study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019000-22	A5 – keine RCT
[94]	2010-021448-17	A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and tolerability of BGG492 TID as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures completing double-blind, pla.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021448-17	A2 – falsche Interven-tion
[95]	2011-002461-37	A PROSPECTIVE, MULTINATIONAL, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, EXPLORATIVE STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE WHEN ADDED TO LEVETIRACETAM WITH WITHDRAWAL OF THE CONCOMITANT SODIUM.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002461-37	A5 – keine RCT
[96]	2015-001243-36	EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS MONOTHERAPY FOR PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL-ONSET SEIZURES: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MU.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001243-36	A7 - keine Ergebnisse verfügbar

PharmNet.Bund			
Nr.	**Studien-ID**	**Studientitel**	**Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)**
[97]	2007-001887-55	Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) as adjunctive therapy for refractory partial seizures in children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
[98]	2007-002461-12	EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS THERAPY FOR PATIENTS WITH PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY:A DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1 – falsche Patienten-population
[99]	2008-002455-25	EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR REFRACTORY PARTIAL SEIZURES IN A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
[100]	2008-003736-38	Efficacy and safety of Eslicarbazepine acetate as preventive therapy for patients with migraine: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1 – falsche Patienten-population
[101]	2009-011135-13	EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS MONOTHERAPY FOR PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL-ONSET SEIZURES: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER CLINICAL STUDY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1 – falsche Patienten-population
[102]	2009-012587-14	SAFETY AND EFFICACY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (ESL) AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR PARTIAL SEIZURES IN ELDERLY PATIENTS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A7 – keine Ergebnisse verfügbar

[103]	2010-019100-23	A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study of Eslicarbazepine Acetate in Diabetic Neuropathic Pain. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1 – falsche Patienten-population
[104]	2010-019101-42	A Phase 3, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Clinical Study of Eslicarbazepine Acetate in Post-Herpetic Neuralgia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1 – falsche Patienten-population
[105]	2010-021448-17	A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and tolerability of BGG492 TID as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures completing double-blind, placebo-controlled study CBGG492A2207 or CBGG492A2211.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A2 – falsche Interven-tion
[106]	2011-002461-37	A PROSPECTIVE, MULTINATIONAL, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, EXPLORATIVE STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE WHEN ADDED TO LEVETIRACETAM WITH WITHDRAWAL OF THE CONCOMITANT SODIUM CHANNEL BLOCKING ANTIEPILEPTIC DRUG IN SUBJECTS WITH UNCONTROLLED PARTIAL-ONSET SEIZURES. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A5 – keine RCT
[107]	2015-001243-36	EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS MONOTHERAPY FOR PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL-ONSET SEIZURES: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER CLINICAL STUDY- OPEN-LABEL ESL EXTENSION. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.12.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A3 – falscher Kompa-rator

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: 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 4-247 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 4-247 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-247 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Studien zu Brivaracetam

Tabelle 4-248 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01114

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit, Dosierung und Pharmakokinetik von Brivaracetam 50 und 150 mg/Tag im Vergleich zu Placebo in 2x täglicher Verabreichung bei Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie, die trotz Einnahme von 1 oder 2 begleitender Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 18-wöchige Phase-II-Studie in 3 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 und verschiedenen Dosierungen von Brivaracetam.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	relevante allgemeine Amendments: - die Behandlungsgruppe mit 400 mg/Tag Brivaracetam wurde aus dem Studienplan entfernt, 04.03.2005 relevante länderspezifische Amendments: - nur Patienten ≥18 Jahre durften eingeschlossen werden (Deutschland, 24.01.2005) - Frauen im gebärfähigen Alter sollten andere Verhütungsmittel als oral verabreichte benutzen (Deutschland, 24.01.2005)
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** - Durch IEC genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. - Charakterisierte lokalisations-bezogene Epilepsie entsprechend der ILAE-Klassifikation, unterstützt durch geeignete diagnostische Dokumentation (EEG und MRI/CT Scan). - Anamnese mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung. - Patienten mussten innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite monatlich mindestens 2, sowie während der 4-wöchigen Baseline-Phase mindestens 4 fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung haben. - Bei refraktären Patienten, die 1 oder 2 begleitenden Antikonvulsiva einnahmen,

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		war Vagusnervstimulation (VNS) erlaubt und wurde nicht als Antikonvulsivum gewertet. - Begleitende Antikonvulsiva waren mindestens einen Monat vor Visite 1 und während der gesamten Studienphase stabil. - Männliche und weibliche Patienten von 16 bis 65 Jahren. Patienten unter 18 Jahren wurden eingeschlossen, wenn es gesetzlich erlaubt und ethisch akzeptiert war. - Nicht-gebärfähige Patienten und weibliche gebärfähige Patienten, falls diese eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode verwendeten. - Patienten mussten als zuverlässig gelten, die Protokollbedingungen, den Zeitplan der Visiten und die Einnahme der Medikamente gemäß Prüfplan einhalten. **Ausschlusskriterien:** - Vorliegen von ausschließlich Typ IA-Anfällen ohne motorischer Beeinträchtigung. - Anamnese mit Häufung von Anfällen (Cluster) während der letzten 5 Jahre vor Visite 1. - Vorliegen eines Status epilepticus während der letzten 5 Jahre vor Visite 1. - Vorliegen bekannter Pseudo-Anfälle. - Gleichzeitige oder zurückliegende Behandlung mit Felbamat (FBM). - Gleichzeitige Behandlung mit Vigabatrin (VGB). - Patienten unter Behandlung eines Wirkstoffes, der möglicherweise relevanten Einfluss auf das zentrale Nervensystem (CNS) hat, außer dessen Einnahme war mindestens einen Monat vor 1. Visite stabil. Die Einnahme von Benzodiazepin (BZD) mehr als 1x wöchentlich wurde als begleitendes Antikonvulsivum gewertet. - Patienten unter Behandlung eines Wirkstoffes, der signifikanten Einfluss auf den Metabolismus von Brivaracetam hat, außer dessen Einnahme war mindestens einen Monat vor 1. Visite stabil. - Patienten mit einer Krankengeschichte eines zerebrovaskulären Unfalls, nach dem sich die Verfassung der Patienten nicht stabilisiert und ein erneutes Auftreten nicht ausgeschlossen werden konnte. - Patienten, die unter schweren

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		kardiovaskulärer Erkrankung leiden. - Patienten, bei denen Anzeichen einer schnell fortschreitenden Erkrankung des Gehirns oder eines Gehirntumors vorlagen. - Patienten mit jeglichen klinischen Bedingungen, die eine zuverlässige Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder ein dem Protokoll widersprechenden Einsatz von Medikamenten erforderlich machen würden. - Patienten mit unheilbarer Krankheit. - Patienten mit schwerer Infektion. - Patienten mit Krankengeschichte schwerer schädigender hämatologischer Reaktion. - Patienten, die an einer schweren Störung der Blutstillung gelitten haben. - Patienten mit schwerwiegender Hyperurikämie. - Patienten mit einer unstabilen Schilddrüsenüberfunktion. - Eingeschränkte Leberfunktion: Werte bezüglich Alanin-Aminotransferase (ALT/SGPT), Aspartat Aminotransferase (AST/SGOT), alkalische Phosphatase, gamma-Glutamyltransferase (GGT), die die obere Grenze des Sollwertbereichs um mehr als das 3-fache übersteigen. - Patienten mit klinisch signifikanten Abweichungen der Werte vom Referenzbereich folgender Laborparameter: berechnete Kreatinin-Clearance <50 ml/min, Thrombozyten <100.000/µl, oder neutrophile Zellen <1.800/µl. - Patienten mit klinisch signifikanten Anomalien bezüglich des Elektrokardiogramms (EKG) gemäß Bestimmung des Prüfers. - Patienten mit vorangegangenem Suizidversuch, derzeitigen Suizidgedanken oder andere schwere psychiatrische Störungen, die einen Krankenhausaufenthalt nötig machen oder machten oder die Einnahme von Medikamenten innerhalb der letzten 5 Jahre erforderten. - Patienten mit bekannter allergischen Reaktion oder Unverträglichkeit gegen Pyrrolidonderivate oder Untersuchungshilfsstoffe. - Personen mit bekannter multipler oder schwerer Medikamentenallergie. - Schwangere, stillende oder sexuell aktive

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Frauen im gebärfähigen Alter, die keine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode benutzen. - Patienten unter einem Körpergewicht von 45 kg. - Patienten mit bekannter Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 2 Jahre. - Patienten, die durch juristische Entscheidung institutionalisiert sind. - Patienten, die an einer anderen klinischen/pharmakologischen Studie bis 3 Monate vor der Registrierung (1. Visite) teilnahmen. - (Co-) Prüfer, deren Ehepartner oder Kinder, sowie andere Studienmitarbeiter. - Patienten, die Blutspender bis 3 Monate vor der 1. Visite waren oder vorhaben, Blut während der Studie zu spenden. - Patienten, die zuvor einer Behandlung innerhalb dieser Studie zur Verfügung standen. - Jeglicher medizinisch zulässiger Grund, der durch den Versuchsleiter bezüglich der Eignung des Patienten formuliert wird.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Administration und Monitoring durch Pharmaceutical Product Development (PPD). 42 Studienzentren in 9 Ländern (Belgien, Tschechische Republik, Finnland, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Polen, Spanien, Vereinigtes Königreich & Nordirland)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach der 4-wöchigen Baseline-Phase wurde das Studienmedikament auf die geplante Dosis der Erhaltungsphase von 50 bzw. 150 mg/Tag hochtitriert. Die Auftitrationsphase dauerte 3 Wochen. Patienten, die für 50 mg/Tag randomisiert wurden, starteten bei 25 mg/Tag. Sie wurden nach einer Woche hochtitriert auf 50 mg/Tag, um die Zieldosis zu erreichen und behielten die Dosis für weitere 2 Wochen bei. Patienten, die für 150 mg/Tag randomisiert wurden, starteten bei 50 mg/Tag für eine Woche. Sie wurden anschließend hochtitriert zu 100 mg/Tag und weiter zu 150 mg/Tag in Woche 2, um die Zieldosis zu erreichen und behielten die Dosis für eine weitere Woche bei. Patienten, die für Placebo randomisiert wurden, erhielten dieses für 3 Wochen. Die Erhaltungsphase dauerte 7 Wochen, in der die Dosierung entsprechend Randomisierung (50, 150 oder Placebo) stabil beibehalten wurde. Ab Visite 5 + 3 Tage wurde Patienten mit

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		tolerierbaren Problemen eine Rückstufung auf die nächst niedrigere Dosis angeboten (Patienten mit 150 mg/Tag Brivaracetam (BRV) erhielten dann 100 mg/Tag, Patienten mit 50 mg/Tag BRV erhielten 25 mg/Tag BRV, Patienten im Placebo-Arm blieben auf Placebo). Wurde diese Option der Rückstufung genutzt blieb der Patient bis zum Ende der Behandlungsphase auf jener Dosisstufe. Eine erneute Auftitrierung war nicht erlaubt. Nach der Erhaltungsphase folgten anschließend entweder 2 Wochen Abtitrations- und mindestens 2 Wochen Dosis-freie Phase, oder der Übertritt in eine offene Langzeitstudie.
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	**Primäres Zielkriterium:** Bewertung der Wirksamkeit von Brivaracetam bei Dosierungen von 50 und 150 mg/Tag im Vergleich zu Placebo in 2x täglicher Verabreichung zur Reduzierung der Anfallsfrequenz bei Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie, die trotz der Einnahme von 1 oder 2 begleitender Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren. **Sekundäre Zielkriterien:** - Bewertung des Zusammenhanges von Dosis und klinischer Reaktion und Eingrenzung der klinisch relevanten Dosisspanne. - Verträglichkeit von Brivaracetam innerhalb derselben Population untersuchen. - Die Sammlung von Daten bezüglich anfallsfreier Tage und anfallsfreier Patienten. - Untersuchung der populationsbezogenen Pharmakokinetik von Brivaracetam, Identifikation relevanter Faktoren und Beurteilung des Einflusses von Brivaracetam auf die Plasmalevel begleitender Antikonvulsiva. - Untersuchung des Einflusses auf gesundheitsbezogene Lebensqualität, Angstgefühl und Depression und medizinischen Ressourcenverbrauch. Erhebungszeitpunkte: Zu Beginn und am Ende der 4-wöchigen Baseline-Phase (Visiten 1 und 2); wöchentlich während der 3-wöchigen Auftitrationsphase (Visiten 3-5); in der ersten, 4. und 7. Woche der Erhaltungsphase (Visiten 6-8); wöchentlich während der 2-wöchigen

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abtitrationsphase (Visiten 9 und 10) sowie eine abschließende Visite 11 nach der 2-wöchigen Dosis-freien Phase.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahl basierte auf dem primären Wirksamkeitsparameter. Ein Schätzwert der Standardabweichung von 0,45 basiert auf Daten dreier zentraler Levetiracetam-Studien. Um mit einer statistischen Power von 80% und einem 2-seitigen Signifikanzlevel von 5% einen Behandlungsunterschied von -0,261 in der log-transformierten Anfallsfrequenz pro Woche zwischen Brivaracetam und Placebo festzustellen, war eine Fallzahl von 48 Patienten in jeder Gruppe nötig. Der Behandlungsunterschied auf der log-transformierten Skala entspricht einer 23%igen Reduktion gegenüber Placebo in der wöchentlichen Anfallsfrequenz. Um die erwartete Ausfallrate von 5% zu berücksichtigen waren 51 Patienten pro Behandlungsgruppe (153 insgesamt) nötig. Mit der Annahme von 20% Screening-Fehlern waren ungefähr 192 Patienten nötig, um 153 Patienten für die Randomisierung zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung eines zentralen Randomisierungszentrums (zentraler Randomisierungsanruf).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung (zufällige permutierte Blöcke) im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach begleitender Verwendung von Levetiracetam (LEV) und Carbamazepin (CBZ), wurde verwendet, um eine ausgeglichene Verteilung zwischen den 3 Behandlungsgruppen (BRV 50 mg/Tag, BRV 150 mg/Tag und Placebo) sicherzustellen. Stratifizierungsfaktoren: - LEV: begleitende Einnahme/frühere, aber keine begleitende Einnahme/weder frühere noch begleitende Einnahme. - CBZ: begleitende Einnahme/keine begleitende Einnahme.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Sobald ein Patient für die Randomisierung in

Item[2]	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	der Studie geeignet war, hatte der Prüfer das zentrale Randomisierungszentrum (CRC) anzurufen, um die Nummer für das Patienten-Kit zu erhalten und sie dem Patienten zuzuweisen. Jeder Patient wurde durch seine Initialen und einem einmaligen Identifikationszeichen mit Studiennummer, Studienzentrum und einer Randomisierungsnummer identifiziert. Die CRF Nummer wurde als zusätzliches Identifikationszeichen auf Laborberichten, bei dem CRC und in der Datenbank genutzt. Für die randomisierten Patienten wurde die Randomisierungsnummer von der vom CRC zugeteilten Nummer des Patienten-Kit abgeleitet; für nicht-randomisiere Patienten, startete die Randomisierungsnummer für jedes Studienzentrum mit 9001. Nachdem die Randomisierungsnummer erst bei der Randomisierungsvisite (Visite 2) zugewiesen wurde, war die Patientenidentifikation vor dieser Visite auf die Initialen der Patienten, der Studien-, Studienzentrum- und CRF-Nummer beschränkt. Sobald ein Patient randomisiert oder nicht ausgewählt wurde, war der Prüfer aufgefordert, die vollständige Patientennummer in der Kopfzeile des CRFs (Prüfbogen) nachträglich auszufüllen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Kit-Nummern wurden von UCB CSU (Clinical Supply Unit) entsprechend der Randomisierungsliste den verschiedenen Behandlungen (BRV 50 mg/Tag, BRV 150 mg/Tag und Placebo) zugeteilt, die vorher durch ein validiertes Programm von UCB generiert wurden. Die Randomisierungsliste wurde dem CRC bereitgestellt.
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?	a) ja b) ja c) ja Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter des Sponsors, der Prüfzentren und der CRO.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Brivaracetam 25 mg- und Placebo-Kapseln waren identisch in Form, Größe und Farbe. Die gleiche Menge an Kapseln pro Einnahme war für jede Behandlungsgruppe bereitgestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Für die primäre Wirksamkeitsvariable

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		„Anzahl fokaler Anfälle pro Woche während der Erhaltungsphase“ wurde ein longitudinales Modell angepasst. Dabei wurde die abhängige Variable durch die log-transformierte Anfallsfrequenz pro Woche während der Auftitrations- und Erhaltungsphase definiert und der Einfluss der unabhängigen Variablen Behandlungsarm, Studienphase (Auftitrations- und Erhaltungsphase), Interaktion zwischen Behandlungsarm und Studienphase, begleitende Verwendung von CBZ (ja/nein), begleitende Verwendung von LEV (früher/begleitend/nie) und Anfallshäufigkeit pro Woche (log-transformiert) in der Baseline-Phase gemessen. Die kleinste-Quadrate-Mittelwerte (auf der log-transformierten Skala) wurden pro Behandlungsgruppe und Studienphase ermittelt. Außerdem wurde die Differenz in den kleinste-Quadrate-Mittelwerten zwischen den Brivaracetam-Armen und Placebo während der Erhaltungsphase mit 2-seitigem 95%-KI berechnet. Der Behandlungseffekt von Brivaracetam wurde als prozentuale Reduktion der Differenz in den kleinste-Quadrate-Mittelwerten gegenüber Placebo angegeben (exp-Rücktransformation). **Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:** 50%-Responder-Rate, definiert durch Halbierung der Anfallshäufigkeit pro Woche während der Behandlungsphase im Vergleich zur Baseline-Phase. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten in jeder Behandlungsgruppe mit Response wurde auf der ITT-Population anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Faktor Behandlungsgruppe und den Kovariablen „Anzahl fokaler Anfälle pro Woche während der Baseline-Phase“ sowie „begleitende Verwendung von LEV bzw. CBZ“ analysiert. Der Schätzer und das 95%-KI (Wald-Methode) für das Odds Ratio wurde ebenfalls aus diesem Modell abgeleitet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** Für die primäre Wirksamkeitsvariable „Anzahl fokaler Anfälle pro Woche während der Erhaltungsphase“ wurde ein ANCOVA-Modell mit Interaktion zwischen Behandlungsarm und Stratum (LEV und CBZ), Anfallshäufigkeit pro Woche (log-transformiert) in der Baseline-Phase und den unabhängigen Variablen begleitende Verwendung von LEV (früher/begleitend/nie), begleitende

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verwendung von CBZ (ja/nein) angepasst. Ein Interaktionstest zwischen jedem Stratifikationsfaktor und Behandlungsgruppe wurde durchgeführt, erreichte aber bei keinem Interaktionsterm statistische Signifikanz. Es konnten keine konsistenten Schlussfolgerungen gezogen werden. **Sensitivitätsanalyse:** Für den primären Endpunkt wurde ein klassisches ANCOVA-Modell angepasst, um einen Vergleich mit den Ergebnissen des linearen gemischten Modells zu erhalten.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Brivaracetam 50 mg/Tag a) n=53 b) n=53 c) n=53 Brivaracetam 150 mg/Tag a) n=52 b) n=52 c) n=52 Placebo a) n=52 b) n=52 c) n=52
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 11. Mai 2005 Studienende (letzte Visite des letzten Patient): 28. März 2006 Erstellung des Studienberichts: 31. Mai 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
[2] nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

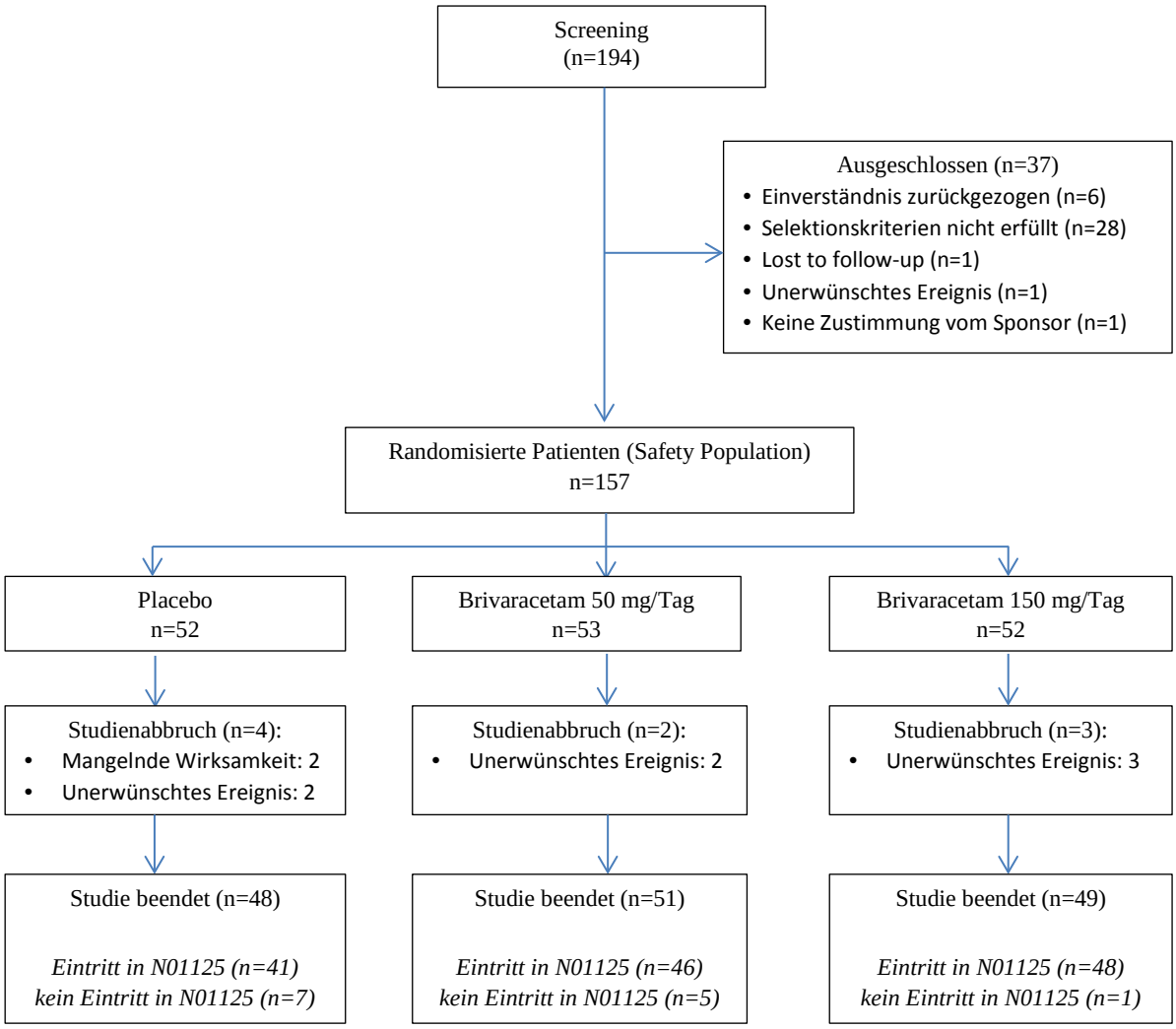


Abbildung 276: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01114

Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01193

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit, der Beziehung zwischen Dosierung und klinischer Reaktion, sowie der Pharmakokinetik von Brivaracetam bei 5, 20 und 50mg/Tag im Vergleich zu Placebo in 2x täglicher Verabreichung bei Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie, die trotz Einnahme von 1 oder 2 begleitender Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 13-wöchige Phase-II-Studie in 4 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 und verschiedenen Dosierungen von Brivaracetam.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Durch IEC/IRB genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. 2. Männliche und weibliche Patienten von 16 bis 65 Jahren. Patienten unter 18 Jahren wurden eingeschlossen, wenn es gesetzlich erlaubt und ethisch akzeptiert war. 3. Charakterisierte lokalisations-bezogene Epilepsie entsprechend der ILAE-Klassifikation, unterstützt durch geeignete diagnostische Dokumentation (EEG oder MRI/CT Scan). 4. Anamnese mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung. 5. Patienten mussten innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite monatlich mindestens 2, sowie während der 4-wöchigen Baseline-Phase mindestens 4 fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung haben. 6. Bei refraktären Patienten, die trotz Behandlung mit 1 oder 2 begleitender Antikonvulsiva nicht kontrolliert waren, war Vagusnervstimulation (VNS) erlaubt und wurde nicht als Antikonvulsiva gewertet. 7. Begleitende Antikonvulsiva waren

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens einen Monat vor Visite 1 und während der gesamten Studienphase stabil. 8. Nicht-gebärfähige Patienten und weibliche gebärfähige Patienten, falls diese eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode verwendeten. 9. Patienten mussten als zuverlässig gelten, die Protokollbedingungen, den Zeitplan der Visiten und die Einnahme der Medikamente gemäß Prüfplan einhalten. **Ausschlusskriterien:** 1. Vorliegen von ausschließlich Typ IA-Anfällen ohne motorischer Beeinträchtigung. 2. Häufung von Anfällen (Cluster) trat während der letzten 2 Jahre vor Visite 1 auf. 3. Vorliegen eines Status epilepticus innerhalb der letzten 2 Jahre vor Visite 1. 4. Vorliegen bekannter Pseudo-Anfälle. 5. Gleichzeitige oder zurückliegende Behandlung mit Felbamat (FBM). 6. Patienten unter derzeitiger oder bis 6 Monate zurückliegender Behandlung mit Phenobarbital. 7. Gleichzeitige Behandlung von Vigabatrin (VGB). 8. Patienten unter Behandlung eines Wirkstoffes, der möglicherweise relevanten Einfluss auf das zentrale Nervensystem (CNS) hat, außer dessen Einnahme war mindestens einen Monat vor 1. Visite und während der gesamten Studienphase stabil. Die Einnahme von Benzodiazepin (BZD) mehr als 1x wöchentlich wurde als begleitende Antikonvulsiva gewertet. 9. Patienten unter Behandlung eines Wirkstoffes, der signifikanten Einfluss auf den Metabolismus von Brivaracetam hat, außer dessen Einnahme war mindestens einen Monat vor 1. Visite und während der gesamten Studienphase stabil. 10. Patienten mit einer Krankengeschichte eines zerebrovaskulären Unfalls, inklusive transient ischämischer Anfall (TIA), nach dem sich die Verfassung der Patienten nicht stabilisierte. 11. Patienten, bei denen Anzeichen einer schnell fortschreitenden Erkrankung des Gehirns oder eines Gehirntumors vorlagen. 12. Patienten mit jeglichen klinisch signifikanten akuten oder chronischen

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankungen, die eine zuverlässige Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder den Einsatz von Medikamenten erforderlich machen würden, die dem Protokoll widersprechen oder ein Sicherheitsrisiko darstellen. 13. Patienten mit Krankengeschichte schwerer schädigender hämatologischer Reaktion. 14. Eingeschränkte Leberfunktion: Werte bezüglich Alanin-Aminotransferase (ALAT/SGPT), Aspartat Aminotransferase (ASAT/SGOT), alkalische Phosphatase, gamma-Glutamyltransferase (GGT), die die obere Grenze des Sollwertbereichs um mehr als das 3-fache übersteigen. 15. Patienten mit klinisch signifikanten Abweichungen der Werte vom Referenzbereich folgender Laborparameter: berechnete Kreatinin-Clearance <50 ml/min, Thrombozyten <100.000/µl, oder neutrophile Zellen <1.800/µl. 16. Patienten mit klinisch signifikanten Anomalien bezüglich des Elektrokardiogramms (EKG) gemäß Bestimmung des Prüfers. 17. Patienten mit vorangegangenen Suizidversuch, derzeitigen Suizidgedanken oder andere schwere psychiatrische Störungen, die einen Krankenhausaufenthalt nötig machen oder machten oder die Einnahme von Medikation innerhalb der letzten 5 Jahre erforderten. 18. Patienten mit bekannter schwerwiegender allergischer Reaktion oder Unverträglichkeit gegen Pyrrolidonderivate oder Untersuchungshilfsstoffe. 19. Schwangere, stillende oder sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter, die keine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode benutzen. 20. Patienten mit bekannter Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 2 Jahre. 21. Patienten, die durch juristische Entscheidung institutionalisiert sind. 22. Patienten, die an einer anderen klinischen/pharmakologischen Studie bis 3 Monate vor der Registrierung (1. Visite) teilnahmen. 23. (Co-) Prüfer, deren Ehepartner oder

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kinder sowie andere Studienmitarbeiter. 24. Patienten, die zuvor mit Brivaracetam behandelt wurden. 25. Jeglicher medizinisch zulässiger Grund, der durch den Versuchsleiter bezüglich der Eignung des Patienten formuliert wird.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Administration und Monitoring durch Pharmaceutical Product Development (PPD), Wilmington, North Carolina, USA. 41 Studienzentren in 4 Ländern (Brasilien, Indien, Mexiko, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach einer 4-wöchigen Baseline-Phase, gingen die Patienten in die Behandlungsphase über und wurden in eine der Gruppen 5 mg/Tag, 20 mg/Tag, 50 mg/Tag Brivaracetam oder Placebo randomisiert. Die Behandlungsphase (stabile Dosierung) lief 7 Wochen. Am Ende der Behandlungsphase (Visite 4) musste eine Entscheidung getroffen werden, ob die Patienten die Behandlung mit Brivaracetam fortsetzen wollten (durch Übertritt in eine Langzeitstudie) oder nicht. Patienten, die die Behandlung mit Brivaracetam nicht fortsetzten, gingen in eine 2-wöchige Dosis-freie Phase, gefolgt von einer Sicherheitsvisite, über. Diese Vorgehensweise wurde auch bei frühzeitigem Abbruch angewandt. Patienten, die die Behandlung nach Beendigung der laufenden Studie fortsetzten, gingen in die Langzeitstudie bei einer empfohlenen Dosis von 20 mg/Tag über.
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	**Primäres Zielkriterium:** Bewertung der Wirksamkeit von Brivaracetam bei Dosen von 5, 20 und 50 mg/Tag im Vergleich zu Placebo in 2x täglicher Verabreichung zur Reduzierung der Anfallsfrequenz bei Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie, die trotz der Einnahme von 1 oder 2 begleitender Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren. **Sekundäre Zielkriterien:** - Bewertung des Zusammenhanges von Dosis und klinischer Reaktion und Eingrenzung der klinisch interessanten Dosisspanne. - Toleranz von Brivaracetam innerhalb derselben Population untersuchen. - Die Sammlung von Daten bezüglich Anfall-freier Tage und Anfall-freier

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten. - Brücke schlagen zu den Ergebnissen zu Wirksamkeit und Sicherheit aus Studie N01114. - Untersuchung der populationsbezogenen Pharmakokinetik von Brivaracetam und Identifikation relevanter Kovariablen und Beurteilung des Einflusses von Brivaracetam auf das Plasmalevel begleitender Antikonvulsiva. Erhebungszeitpunkte: zu Beginn und am Ende der 4-wöchigen Baseline-Phase (Visiten 1 und 2); in der 3. Woche und am Ende (7. Woche) der Erhaltungsphase (Visiten 3 und 4); eine abschließende Sicherheitsvisite am Ende der 2-wöchigen Medikamenten-freien Phase.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahl basierte auf dem primären Wirksamkeitsparameter. Ein Schätzwert der Standardabweichung von 0,45 basiert auf Daten dreier zentraler Levetiracetam-Studien. Um mit einer statistischen Power von 80% und einem 2-seitigen Signifikanzlevel von 5% einen Behandlungsunterschied von -0,261 in der log-transformierten Anfallsfrequenz pro Woche zwischen einer Dosis Brivaracetam und Placebo zu detektieren, war eine Fallzahl von 48 Patienten in jeder Gruppe nötig. Der Behandlungsunterschied in log-transformierten Daten entspricht einer 23%igen Reduktion gegenüber Placebo in der wöchentlichen Anfallsfrequenz. Um die erwartete Ausfallrate von 5% zu berücksichtigen waren 51 Patienten pro Behandlungsgruppe (204 insgesamt) nötig. Mit der Annahme von 20% Screening-Fehlern waren ungefähr 255 Patienten nötig, um eine Anzahl von 204 Patienten für die Randomisierung zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung eines zentralen Randomisierungszentrums (zentraler Randomisierungsanruf).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung (zufällige permutierte Blöcke) im Verhältnis 1:1:1:1,

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		stratifiziert nach begleitender Einnahme von Levetiracetam (LEV) und Carbamazepin (CBZ), wurde verwendet, um eine angemessene Verteilung zwischen den 4 Behandlungsgruppen (BRV 5 mg/Tag, BRV 20 mg/Tag, BRV 50 mg/Tag und Placebo) sicherzustellen. Stratifizierungsfaktoren: - LEV: begleitende Einnahme von LEV; frühere, aber keine begleitende Einnahme; weder frühere noch begleitende Einnahme von LEV. - CBZ: begleitende Einnahme von CBZ ja/nein.
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	Sobald ein Patient für die Randomisierung in der Studie geeignet war, hatte der Prüfer das zentrale Randomisierungszentrum (CRC) anzurufen, um die Nummer für das Patienten-Kit zu erhalten und sie dem Patienten zuzuweisen. Jeder Patient wurde durch seine/ihre Initialen und einem einmaligen Identifikationszeichen mit Studiennummer, Studienzentrum und einer Randomisierungsnummer identifiziert. Die CRF Nummer wurde als zusätzliches Identifikationszeichen auf Laborberichten, bei dem CRC und in der Datenbank genutzt. Für die randomisierten Patienten wurde die Randomisierungsnummer von der vom CRC zugeteilten Patienten-Kit-Nummer abgeleitet; für nicht-randomisierte Patienten, startete die Randomisierungsnummer für jedes Studienzentrum mit 9001. Nachdem die Randomisierungsnummer erst bei der Randomisierungsvisite (Visite 2) zugewiesen wurde, war die Patientenidentifikation vor dieser Visite auf die Initialen der Patienten, der Studien-, Studienzentrum- und CRF-Nummer beschränkt. Sobald ein Patient randomisiert oder nicht ausgewählt wurde, war der Prüfer aufgefordert, die vollständige Patientennummer in der Kopfzeile des CRFs (Prüfbogen) nachträglich auszufüllen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	In der klinischen Versorgungseinheit von UCB werden für die verschiedenen Behandlungen (BRV 50 mg/Tag, BRV 150 mg/Tag und Placebo) den Kit-Nummern entsprechend der Randomisierungsliste zugeteilt, die vorher durch ein validiertes Programm (ClinPhone) bei UCB generiert wurden. Diese Liste wird dem Zentralen Randomisierungszentrum (CRC) bereitgestellt.
11	Verblindung	

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
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?	a) ja b) ja c) ja Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter des Sponsors, der Prüfzentren und der CRO, mit Ausnahme der Mitarbeiter der Pharmakovigilanz bei UCB. Eine Dummy-Liste wurde von UCB Statistikern validiert.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Oral verabreichte Tabletten mit 2,5 und 10 mg Brivaracetam mit Hilfsstoffen und passende Placebos wurden in dieser Studie verwendet. Brivaracetam und passende Placebo-Tabletten waren identisch in Form, Größe und Farbe, was eine doppelblinde Handhabung erlaubte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Für die ITT-Population wurden deskriptive Statistiken über die Anzahl fokaler Anfälle pro Woche während der Baseline- und der Behandlungsphase präsentiert. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert durch die Anzahl fokaler Anfälle pro Woche während der Behandlungsphase. Dabei wurde die Anfallsfrequenz vor den Analysen log-transformiert mit einer $\log_e(x-1)$ Transformation. Der Vergleich zwischen den Dosisarmen von Brivaracetam (BRV) und Placebo erfolgte anhand eines ANCOVA-Modells mit Faktoren für Behandlungsgruppe und für die beiden Stratifikationsvariablen begleitende Einnahme von LEV bzw. CBZ, sowie der Kovariable Anfallshäufigkeit pro Woche (log-transformiert) in der Baseline-Phase. Die kleinste-Quadrate-Mittelwerte (auf der log-transformierten Skala) wurden pro Behandlungsgruppe ermittelt. Außerdem wurde die Differenz in den kleinste-Quadrate-Mittelwerten zwischen den Brivaracetam-Armen und Placebo mit 2-seitigem 95%-KI berechnet. Der Behandlungseffekt von Brivaracetam wurde als prozentuale Reduktion der Differenz in den kleinste-Quadrate-Mittelwerten gegenüber Placebo angegeben (exp-Rücktransformation). **Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:** 50%-Responder-Rate, definiert durch Halbierung der Anfallshäufigkeit pro Woche während der Behandlungsphase im Vergleich zur Baseline-Phase. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten in jeder Behandlungsgruppe mit Response wurde auf

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		der ITT-Population anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Faktor Behandlungsgruppe und Kovariablen Anzahl fokaler Anfälle pro Woche während der Baseline-Phase sowie begleitende Einnahme von LEV bzw. CBZ analysiert. Der Schätzer und das 95%-KI (Wald-Methode) für das Odds Ratio wurde ebenfalls aus diesem Modell abgeleitet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen (bezüglich der Stratifikationsfaktoren oder Land) durchgeführt. Als Sensitivitätsanalyse war die Auswertung des primären Endpunkts auf der Per-Protocol-Population vorgesehen, falls der Anteil an Patienten mit bedeutenden Protokollabweichungen 10% übersteigt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Brivaracetam 5 mg/Tag a) n=51 b) n=50 c) n=50 Brivaracetam 20 mg/Tag a) n=53 b) n=52 c) n=52 Brivaracetam 50 mg/Tag a) n=52 b) n=52 c) n=52 Placebo a) n=54 b) n=54 c) n=44
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 07. November 2005 Studienende (letzte Visite des letzten Patient): 29. Juni 2006 Erstellung des Studienberichts: 17. Juli 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
[2] nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

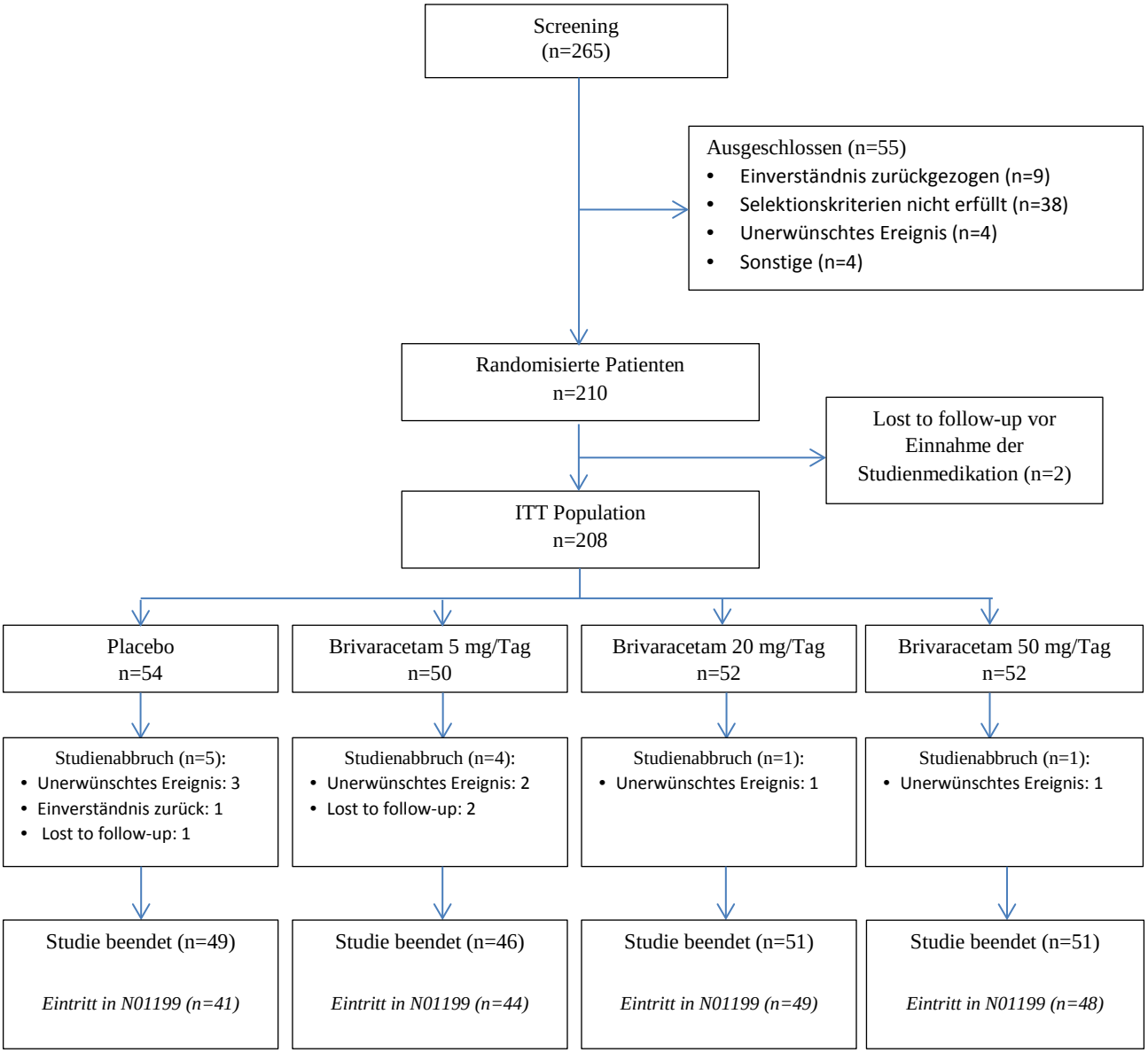


Abbildung 277: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01193

Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01252

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit von Brivaracetam in den Dosierungen 20, 50 und 100 mg/Tag im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit fokalen Anfällen, die trotz optimal eingestellter Einnahme von 1-2 begleitender Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebo-kontrollierte, 24-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 mit verschiedenen Dosierungen von Brivaracetam.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	relevante länderspezifische Amendments: - nur Patienten ≥18 Jahre durften eingeschlossen werden (Deutschland, 25.04.2007, durch Gesundheitsbehörde; Dänemark und Niederlande, 25.05.2007, durch jeweilige zentrale Ethik-Kommission). - das Einschlusskriterium in Bezug auf die medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode wurde geändert, sodass gebärfähige, sexuell inaktive weibliche Patienten nicht eingeschlossen werden konnten. Die Unterschrift eines Zeugen war nicht erforderlich (Frankreich, 11.05.2007; durch Antrag der zentralen Ethik-Kommission). - Patienten, die in Justizbehörden oder Verwaltungsbehörden institutionalisiert waren, durften nicht an der Studie teilnehmen (Deutschland, 14.06.2007; Antrag der zentralen Ethik-Kommission). - Patienten, die unter Behandlung von Levetiracetam standen, konnten nicht an der Studie teilnehmen (Ungarn, 28.06.2007; Italien, 03.08.2007; durch jeweilige zentrale Ethik-Kommission).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** - Durch IEC genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. - Patienten im Alter von 16 bis 70 Jahren (Patienten zwischen 16 und 18 Jahren wurden nur in Ländern eingeschlossen, in denen dies gesetzlich erlaubt und ethisch

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		akzeptiert war). - Körpergewicht mind. 45 kg. - Nicht-gebärfähige Patienten und weibliche gebärfähige Patienten, falls diese eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode verwendeten. - Patienten mussten als zuverlässig gelten, die Protokollbedingungen, den Zeitplan der Visiten und die Einnahme der Medikamente gemäß Prüfplan einhalten. - Patienten mit fokaler Epilepsie oder epileptischem Syndrom (gemäß ILAE Klassifikation). - Nachweis einer in den letzten 5 Jahren durchgeführten Elektroenzephalogramm-Messung (EEG) mit der klinischen Diagnose einer fokalen Epilepsie. - Nachweis eines in den letzten 2 Jahren durchgeführten Gehirn-MRT / CT-Scans. - Anamnese mit fokalen Anfällen, mit oder ohne sekundäre Generalisierung (gemäß ILAE Klassifikation). - Patienten, die innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite mindestens 2 fokale Anfälle (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) pro Monat hatten. - Patienten, die während der 8-wöchigen Baseline-Phase mindestens 8 fokale Anfälle (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) hatten. - Bei Patienten, die 1-2 begleitende Antikonvulsiva einnahmen, war Vagusnervstimulation (VNS) erlaubt und wurde nicht als Antikonvulsivum gewertet. - Zugelassene begleitende Antikonvulsiva und VNS waren stabil und wurden innerhalb des letzten Monats vor der 1. Visite in der für den Patienten optimal eingestellten Dosis verabreicht. Benzodiazepine (BZD) wurden, falls länger als ein Woche eingenommen, als Antikonvulsiva gewertet. **Ausschlusskriterien:** - Vorliegen von ausschließlich Typ IA-Anfällen ohne motorischer Beeinträchtigung. - Häufung von Anfällen (Cluster) trat während der letzten 5 Jahre vor Visite 3 auf. - Vorliegen eines Status epilepticus im Jahr vor der 1. Visite oder während der Baseline-Phase. - Vorliegen bekannter Pseudo-Anfälle.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Gleichzeitige oder zurückliegende Behandlung mit Felbamat (FBM) und weniger als 18 Monate durchgehender Exposition vor der 1. Visite. Patienten unter FBM waren zugelassen, falls Behandlungs- und Auswaschphase ≥18 Monate dauerte. - Gleichzeitige Behandlung mit Vigabatrin (VGB). - Patienten unter Behandlung eines Wirkstoffes, der möglicherweise relevanten Einfluss auf das zentrale Nervensystem (CNS) hat, außer dessen Einnahme war mindestens einen Monat vor 1. Visite stabil. - Patienten unter Behandlung eines Wirkstoffes, der signifikanten Einfluss auf den Metabolismus von Brivaracetam hat, außer dessen Einnahme war mindestens einen Monat vor 1. Visite stabil. - Patienten mit einer Krankengeschichte eines zerebrovaskulären Unfalls innerhalb der letzten 6 Monate. - Patienten, die unter schweren kardiovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung leiden. - Patienten, bei denen Anzeichen einer schnell fortschreitenden Erkrankung des Gehirns oder eines Gehirntumors vorlagen. - Patienten mit jeglichen klinischen Bedingungen, die eine zuverlässige Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder ein dem Protokoll widersprechenden Einsatz von Medikamenten erforderlich machen würden. - Patienten mit unheilbarer Krankheit. - Patienten mit schwerer Infektion. - Patienten mit Krankengeschichte. schwerer schädigender hämatologischer Reaktion. - Patienten, die an einer schweren Störung der Blutstillung gelitten haben. - Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Werte bezüglich Alanin-Aminotransferase (ALT/SGPT), Aspartat Aminotransferase (AST/SGOT), alkalische Phosphatase, gamma-Glutamyltransferase (GGT), die die obere Grenze des Sollwertbereichs um mehr als das 3-fache übersteigen. - Patienten mit klinisch signifikanten Abweichungen der Werte vom Referenzbereich folgender Laborparameter: berechnete Kreatinin-

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Clearance <50 ml/min, Thrombozyten <100.000/µl, oder neutrophile Zellen <1.800/µl. - Patienten mit klinisch signifikanten Anomalien bezüglich des Elektrokardiogramms (EKG) gemäß Bestimmung des Prüfers. - Patienten mit vorangegangenem Suizidversuch. - Patienten mit einer laufenden psychiatrischen Krankheit, welcher keiner milden kontrollierbaren Störung entspricht. - Patienten mit bekannter allergischen Reaktion oder Unverträglichkeit gegen Pyrrolidonderivate oder Untersuchungshilfsstoffe. - Personen mit bekannter multipler oder schwerer Medikamentenallergie. - Schwangere oder stillende Frauen. - Patienten mit bekannter Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 2 Jahre. - Patienten, die an einer anderen klinischen/ pharmakologischen Studie bis einen Monat vor der Registrierung (1. Visite) teilnahmen. - (Co-) Prüfer, deren Ehepartner oder Kinder, sowie andere Studienmitarbeiter. - Patienten, die bereits zuvor mit Brivaracetam behandelt wurden. - Patienten, die bereits zuvor im Screening dieser Studie waren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Administration und Monitoring durch Pharmaceutical Product Development (PPD), Global Limited. 76 Studienzentren in 13 Ländern: Europa (Belgien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Schweiz, England), Indien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach 8-wöchiger Baseline-Phase starteten die Patienten ohne Titration direkt in der 12-wöchigen Behandlungsphase mit der ihnen randomisierten Dosis Brivaracetam bzw. entsprechend Placebo von 20, 50 oder 100 mg/Tag, welche stabil beibehalten wurde. Während der Behandlungsphase war für alle Patienten eine einmalige Rückstufung der Dosis in die angrenzende niedrigere Stufe möglich, sofern der Prüfarzt dies aus Gründen der Verträglichkeit für notwendig erachtete (Patienten unter 100 mg/Tag Brivaracetam erhielten dann 50 mg/Tag, Patienten unter 50 mg/Tag Brivaracetam erhielten dann

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		20 mg/Tag, Patienten unter 20 mg/Tag Brivaracetam erhielten dann Placebo und Patienten im Placebo-Arm blieben auf Placebo). Wurde diese Option der Rückstufung genutzt, blieb der Patient bis zum Ende der Behandlungsphase auf jener Dosisstufe. Eine erneute Auftitrierung war nicht erlaubt. Anschließend entweder je 2 Wochen Abtitrations- und Dosis-freie Phase, oder der Übertritt in eine der beiden offenen Langzeitstudien N01125 oder N01199 mit empfohlener Startdosis Brivaracetam von 50mg/Tag.
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	**Primäres Zielkriterium:** Bewertung der Wirksamkeit von Brivaracetam in den Dosierungen 20, 50 und 100 mg/Tag im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit fokalen Anfällen, die trotz optimal eingestellter Einnahme von 1-2 begleitender Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren. **Sekundäre Zielkriterien:** - Bestätigung des Zusammenhangs von Dosis und klinischem Ansprechen. - Bewertung der Effekte von Brivaracetam auf Typ IC Anfälle. - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Brivaracetam. - Bewertung der Effekte von Brivaracetam in verschiedenen Dimensionen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL). Erhebungszeitpunkte: Zu Beginn, in der Mitte und am Ende der 8-wöchigen Baseline-Phase (Visiten 1-3); nach der 1. Woche telefonisch sowie nach der 2., 4., 8. und 12. Woche der Erhaltungsphase (Visiten 4-7); in der Mitte der Abtitrationsphase (telefonisch) sowie am Ende der Dosis-freien Phase (Sicherheitsvisite).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahl basierte auf dem primären Wirksamkeitsparameter „Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle pro Woche während der Behandlungsphase“. Der Schätzwert für die Standardabweichung von 0,45 basiert auf Daten aus Phase II-Studien. Ein 2-seitiger Test mit Signifikanzniveau von

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		5%, bei dem 87 Patienten pro Arm randomisiert wurden, entdeckt bei einer statistische Power von 90% einen Unterschied in der Anfallshäufigkeit zwischen den Behandlungsgruppen BRV und PBO von -0,223 (auf der log-transformierten Skala). Der Unterschied von -0,223 entspricht einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von 20% gegenüber Placebo. Da die 3 Dosierungen von Brivaracetam, beginnend mit 50 mg/Tag hierarchisch auf dem Signifikanzniveau von 5% getestet wurden, bedeutete dies einen Verlust der Power für die Arme 100 mg/Tag und 20 mg/Tag. Um dem entgegenzuwirken, wurde die Fallzahl auf 100 Patienten pro Behandlungsarm gesetzt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung (zufällige permutierte Blöcke) im Verhältnis 1:1:1:1 stratifiziert nach geographischer Region und nach begleitender Einnahme von Levetiracetam wurde verwendet, um sicherzustellen, dass eine angemessene Verteilung zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen (BRV 20, 50 und 100 mg/Tag; PBO) vorliegt. Stratifizierungsfaktoren: - geographische Region: Westeuropa, Osteuropa, Rest der Welt (nur Indien). - begleitende Einnahme von Levetiracetam: ja/ nein. Die Zahl der Patienten, die Levetiracetam als begleitendes Antikonvulsiva einnahmen, wurde auf 20% der Gesamtstudienpopulation begrenzt.
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	Eine zentrale Randomisierung über das IVRS gewährleistete die Festlegung des Stratums während des Screening-Anrufs, die Randomisierung der Probanden zur 3. Visite, und die geeignete Handhabung des Medikaments an allen Zentren während der gesamten Studie. Sobald ein Patient zur Randomisierung freigegeben war, initiierte der Prüfer oder sein Vertreter den Anruf der Randomisierung. Das System ordnet daraufhin den Patienten einem bestimmten Behandlungsarm nach der

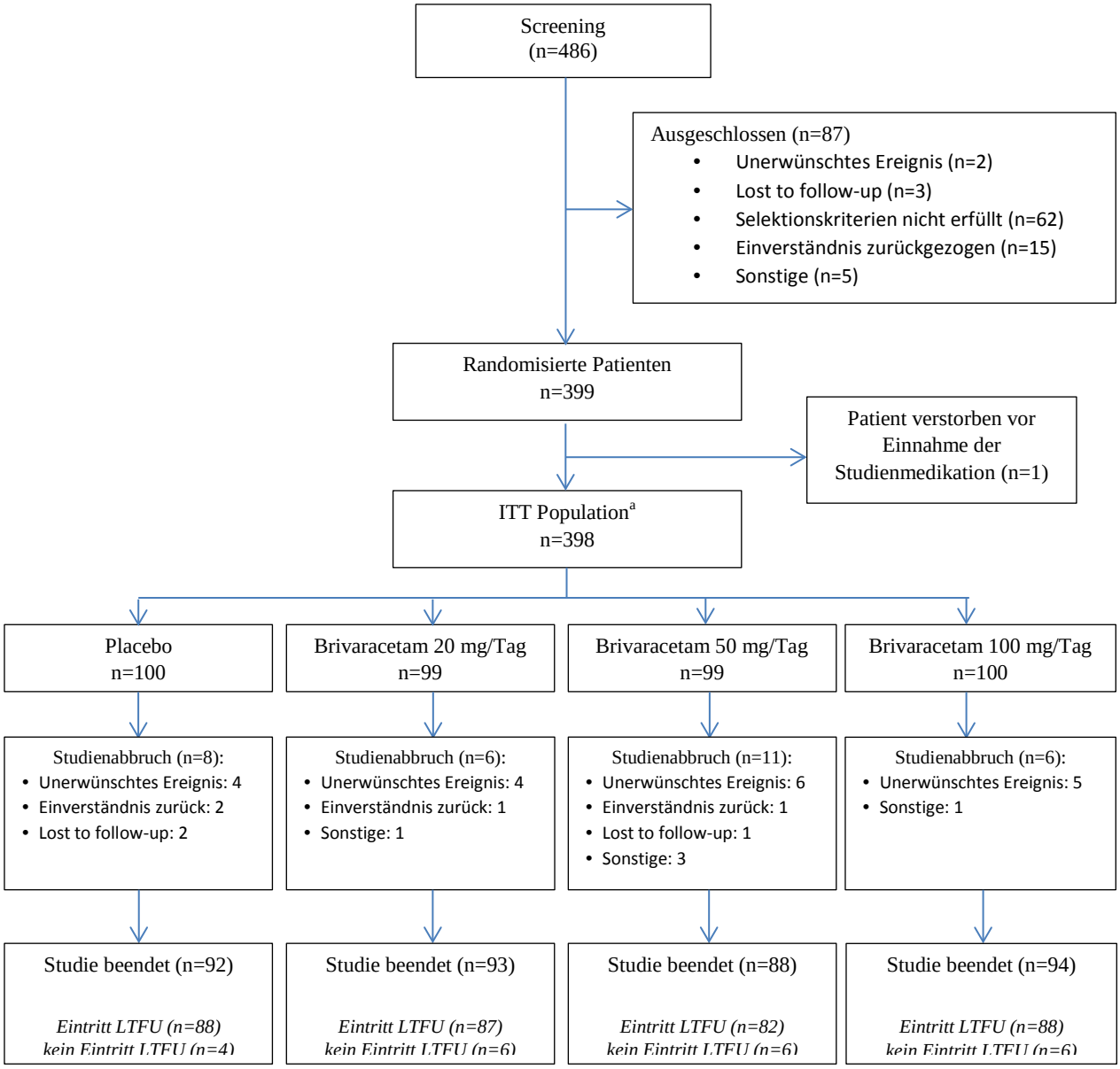
Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierungsliste zu und wählt eine Behältnisnummer für die Visite entsprechend des Behandlungsarms aus. Das System erzeugt außerdem die Patienten-ID durch Zuweisen einer sequentiellen Registrierungsnummer, welche die Reihenfolge der Randomisierung wiedergibt. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zu Beginn des Verfahrens erzeugt das zentrale Randomisierungszentrum (CRC) die Randomisierungsliste. Diese wird in elektronischer Form und in Papierform zu UCB CSU (Clinical Supply Unit) zur Sicherheitsaufbewahrung gesendet.
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?	a) ja b) ja c) ja Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter des Sponsors, der Prüfzentren und der CRO, mit den folgenden Ausnahmen: - Mitarbeiter des Sponsors und deren Zulieferer, die direkt an der Verpackung der Prüfmedikation oder an der Verwaltung des IVRS beteiligt war. - Mitarbeiter der Pharmakovigilanz des Sponsors empfingen separaten Zugang zum IVRS-System, um die Bedingungen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) zu erfahren und diese an die Aufsichtsbehörden berichten zu können. - Zentrales Laborpersonal, das die Untersuchungen der Studienmedikation durchführte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Brivaracetam wurde als weiße, filmbeschichtete, oral einzunehmende Tablette in den Dosierungen 10 mg und 25 mg mit passendem Placebo geliefert und war in Blisterverpackungen verpackt, die jeweils 2 Blister mit je 30 Tabletten enthielten und eine Behandlung von bis zu 10 Tagen pro Blisterverpackungen gewährleisteten. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten waren die Tabletten in den Blister abwechselnd angeordnet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse „Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle pro Woche

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		während der Behandlungsphase“ wurde je Patient wie folgt berechnet: Gesamtzahl von fokaler Anfällen über die Behandlungsdauer mal 7 geteilt durch Gesamtzahl der Tage mit nicht-fehlender Anfallszahl im Behandlungszeitraum. Für die weitere Analyse wurde diese Variable log-transformiert. Die Analyse der Anzahl fokaler Anfälle pro Woche über den Behandlungszeitraum erfolgte anhand eines ANCOVA-Modells mit Faktor Behandlung und einem kombinierten Effekt aus den Faktoren Studienregion und begleitende Einnahme von Levetiracetam (Stratifizierungsfaktoren siehe Item 8b) sowie der Kovariate Anfallshäufigkeit pro Woche (log-transformiert) in der Baseline-Phase. Das Studienprotokoll sah vor, auf die Effekte Studienregion und begleitende Einnahme von Levetiracetam zu adjustieren. Eine Voranalyse ergab jedoch, dass nur 7 Patienten in Osteuropa und 3 Patienten in Indien mit begleitender Einnahme von Levetiracetam zu Studienbeginn eingeschlossen wurden. Diese Patienten wurden mit denen aus Westeuropa zusammengefasst, wodurch sich das primäre statistische Modell auf nur 4 Stratifikationslevel reduziert: (1) begleitende Einnahme von Levetiracetam (Osteuropa, Westeuropa und Indien), (2) ohne begleitende Einnahme von Levetiracetam in Osteuropa, (3) ohne begleitende Einnahme von Levetiracetam in Westeuropa, und (4) ohne begleitende Einnahme von Levetiracetam in Indien. **Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:** Sekundäre Wirksamkeitsanalysen wurden auf der ITT-Population durchgeführt. Für alle sekundären Endpunkte wurde die Brivaracetam-Gruppe gegen die Placebo-Gruppe ohne Multiplizitätsanpassung getestet. Ausnahmen waren die 3 ausgewählten durchgeführten Vergleiche der Behandlungsgruppen zu den Subscores des QOLIE-31-P (Gesamtscore, Anfallssorgen und Alltagsaktivitäten/ Soziales Funktion) bei Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden deskriptive Statistiken für jede der 5 Stratifikationsfaktoren (Westeuropa, Osteuropa, andere Länder, mit/ ohne begleitende Einnahme von Levetiracetam bei Studieneintritt) präsentiert. Im ANCOVA-

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Modell wurden dazu die Interaktionsterme für den Effekt zwischen Behandlung und Studienregion und zwischen Behandlung und begleitende Einnahme von Levetiracetam hinzugefügt. Außerdem wurden deskriptive Statistiken für folgende Faktoren erstellt: Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, epileptisches Syndrom, Anzahl vorbehandelter Antikonvulsiva. **Sensitivitätsanalyse:** Um zu untersuchen, wie die Annahmen fehlender Anfallszahlen die Ergebnisse beeinflussten, wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt: Zunächst wurde zu jeder Woche die wöchentliche Anfallshäufigkeit mit den in diesem Zeitabschnitt verfügbaren Daten berechnet (falls für jeden Tag der Woche die Anfallszahl fehlt, wurde die entsprechende wöchentliche Anfallshäufigkeit als „fehlend“ gesetzt). Anschließend wurde die wöchentliche Anzahl fokaler Anfälle (log-transformiert) je Studienwoche berechnet und mit einem longitudinalen linearen gemischten Modell mit Kovariate Basisanfallshäufigkeit (log-transformiert) pro Woche und den Faktoren Behandlung, Studienwoche, sowie den Stratifizierungsfaktoren analysiert. Diese Modellierung und die Methode des ML-Schätzers gewähren den richtigen Umgang mit potenziell fehlenden Daten unter der Voraussetzung der Hypothese zufällig fehlender Daten. Eine allgemeine Struktur der Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um das Modell nicht hinsichtlich patientenindividueller Korrelation zwischen den wöchentlichen Anfallsfrequenzen einzuschränken. Falls es beim Modellanpassen zu Konvergenzproblemen kam, wurde das Zeitintervall für die Beobachtung der Anfallshäufigkeit von 1 auf 2 Wochen (bzw. falls nötig in Schritten von 1 Woche) erhöht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Brivaracetam 20 mg/Tag a) n=99 b) n=99 c) n=99 Brivaracetam 50 mg/Tag a) n=100 b) n=99

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		c) n=99 Brivaracetam 100 mg/Tag a) n=100 b) n=100 c) n=100 Placebo a) n=100 b) n=100 c) n=100
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 10. Sep 2007 Studienende (letzte Visite des letzten Patient): 09. Feb 2009 Erstellung des Studienberichts: 26. Jul 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
[2] nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



LTFU: long-term follow-up (entweder in Langzeitbeobachtungsstudie N01125 oder N01199, abhängig davon in welchem Land der Patient lebt);
[a] Safety Population umfasst die gleiche Patientenmenge wie ITT-Population, jedoch werden die Patienten gemäß ihrer aktuellen Behandlung klassifiziert.

Abbildung 278: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01252

Tabelle 4-251 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01253

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit von Brivaracetam in den Dosierungen 5, 20 und 50 mg/Tag im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit fokalen Anfällen, die trotz optimal eingestellter Einnahme von 1-2 begleitender Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 23-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 mit verschiedenen Dosierungen von Brivaracetam.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	relevante Amendments vom 08.05.2007 als Reaktion der FDA-Bewertung: - Nach der Behandlungsphase folgte eine einwöchige Abtitrationsphase. Patienten aus dem Behandlungsarm BRV 50 mg/Tag erhielten 20 mg/Tag und Patienten aus den Behandlungsarmen BRV 5 bzw. 20 mg/Tag erhielten Placebo. Im Anschluss folgte eine 2-wöchige Dosis-freie Phase. Bei Patienten, die die Studienmedikation vorzeitig absetzten wurde analog verfahren.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** - Durch IEC/IRB genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. - Patienten im Alter von 16 bis 70 Jahren (Patienten zwischen 16 und 18 Jahren wurden nur in Ländern eingeschlossen, in denen dies gesetzlich erlaubt und ethisch akzeptiert war). - Körpergewicht mind. 45 kg. - Nicht-gebärfähige Patienten und weibliche gebärfähige Patienten, falls diese eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode verwendeten. - Patienten mussten als zuverlässig gelten, die Protokollbedingungen, den Zeitplan der Visiten und die Einnahme der Medikamente gemäß Prüfplan einhalten. - Patienten mit fokaler Epilepsie oder epileptischem Syndrom (gemäß ILAE Klassifikation).

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Nachweis einer in den letzten 5 Jahren durchgeführten Elektroenzephalogramm-Messung (EEG) mit der klinischen Diagnose einer fokalen Epilepsie. - Nachweis eines in den letzten 2 Jahren durchgeführten Gehirn-MRT/CT-Scans. - Anamnese mit fokalen Anfällen, mit oder ohne sekundäre Generalisierung (ILAE Klassifikation). - Patienten, die innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite mindestens 2 fokale Anfälle (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) pro Monat hatten. - Patienten, die während der 8-wöchigen Baseline-Phase mindestens 8 fokale Anfälle (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) hatten. - Bei Patienten, die 1-2 begleitende Antikonvulsiva einnahmen, war Vagusnervstimulation (VNS) erlaubt und wurde nicht als Antikonvulsivum gewertet. - Zugelassene begleitende Antikonvulsiva und VNS waren stabil und wurden innerhalb des letzten Monats vor der 1. Visite in der für den Patienten optimal eingestellten Dosis verabreicht. Benzodiazepine (BZD) wurden, falls länger als ein Woche eingenommen, als Antikonvulsiva gewertet. **Ausschlusskriterien:** - Vorliegen von ausschließlich Typ IA-Anfällen ohne motorischer Beeinträchtigung. - Häufung von Anfällen (Cluster) trat während der letzten 5 Jahre vor Visite 3 auf. - Vorliegen eines Status epilepticus im Jahr vor der 1. Visite oder während der Baseline-Phase. - Vorliegen bekannter Pseudo-Anfälle. - Gleichzeitige oder zurückliegende Behandlung mit Felbamat (FBM) und weniger als 18 Monate durchgehender Exposition vor der 1. Visite. Patienten unter FBM waren zugelassen, falls Behandlungs- und Auswaschphase ≥18 Monate dauerte. - Gleichzeitige Behandlung mit Vigabatrin (VGB). - Patienten unter Behandlung eines Wirkstoffes, der möglicherweise relevanten Einfluss auf das zentrale Nervensystem (CNS) hat, außer dessen

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einnahme war mindestens einen Monat vor 1. Visite stabil. - Patienten unter Behandlung eines Wirkstoffes, der signifikanten Einfluss auf den Metabolismus von Brivaracetam hat, außer dessen Einnahme war mindestens einen Monat vor 1. Visite stabil. - Patienten mit einer Krankengeschichte eines zerebrovaskulären Unfalls innerhalb der letzten 6 Monate. - Patienten, die unter schweren kardiovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung leiden. - Patienten, bei denen Anzeichen einer schnell fortschreitenden Erkrankung des Gehirns oder eines Gehirntumors vorlagen. - Patienten mit jeglichen klinischen Bedingungen, die eine zuverlässige Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder ein dem Protokoll widersprechenden Einsatz von Medikamenten erforderlich machen würden. - Patienten mit unheilbarer Krankheit. - Patienten mit schwerer Infektion. - Patienten mit Krankengeschichte. schwerer schädigender hämatologischer Reaktion. - Patienten, die an einer schweren Störung der Blutstillung gelitten haben. - Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Werte bezüglich Alanin-Aminotransferase (ALT/SGPT), Aspartat Aminotransferase (AST/SGOT), alkalische Phosphatase, gamma-Glutamyltransferase (GGT), die die obere Grenze des Sollwertbereichs um mehr als das 3-fache übersteigen. - Patienten mit klinisch signifikanten Abweichungen der Werte vom Referenzbereich folgender Laborparameter: berechnete Kreatinin-Clearance <50 ml/min, Thrombozyten <100.000/µl, oder neutrophile Zellen <1.800/µl. - Patienten mit klinisch signifikanten Anomalien bezüglich des Elektrokardiogramms (EKG) gemäß Bestimmung des Prüfers. - Patienten mit vorangegangenem Suizidversuch. - Patienten mit einer laufenden psychiatrischen Krankheit, welcher keiner milden kontrollierbaren Störung entspricht.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Patienten mit bekannter allergischen Reaktion oder Unverträglichkeit gegen Pyrrolidonderivate oder Untersuchungshilfsstoffe. - Personen mit bekannter multipler oder schwerer Medikamentenallergie. - Schwangere oder stillende Frauen. - Patienten mit bekannter Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 2 Jahre. - Patienten, die an einer anderen klinischen/pharmakologischen Studie bis einen Monat vor der Registrierung (1. Visite) teilnahmen. - (Co-) Prüfer, deren Ehepartner oder Kinder, sowie andere Studienmitarbeiter. - Patienten, die bereits zuvor mit Brivaracetam behandelt wurden. - Patienten, die bereits zuvor im Screening dieser Studie waren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Administration und Monitoring durch Pharmaceutical Product Development (PPD), Global Limited. 85 Studienzentren in 5 Ländern: Australien, Brasilien, Kanada, Mexiko, USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach 8-wöchiger Baseline-Phase starteten die Patienten ohne Titration direkt in der 12-wöchigen Behandlungsphase mit der ihnen randomisierten Dosis Brivaracetam bzw. entsprechend Placebo von 5, 20 oder 50 mg/Tag, welche stabil beibehalten wurde. Während der Behandlungsphase war für alle Patienten eine einmalige Rückstufung der Dosis in die angrenzende niedrigere Stufe möglich, sofern der Prüfarzt dies aus Gründen der Verträglichkeit für notwendig erachtete (Patienten unter 50 mg/Tag Brivaracetam erhielten dann 20 mg/Tag, Patienten unter 20 mg/Tag Brivaracetam erhielten dann 5 mg/Tag, Patienten unter 5 mg/Tag Brivaracetam erhielten dann Placebo und Patienten im Placebo-Arm blieben auf Placebo). Wurde diese Option der Rückstufung genutzt, blieb der Patient bis zum Ende der Behandlungsphase auf jener Dosisstufe. Eine erneute Auftitrierung war nicht erlaubt. Anschließend entweder 1 Woche Abtitrations- und 2 Wochen Dosis-freie Phase, oder der Übertritt in die offene Langzeitstudie N01199 mit empfohlener Startdosis Brivaracetam von 50 mg/Tag (bzw. 20 mg/Tag bei vorheriger Rückstufung).
6	Zielkriterien	

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** Bewertung der Wirksamkeit von Brivaracetam in den Dosierungen 5, 20 und 50 mg/Tag im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit fokalen Anfällen, die trotz optimal eingestellter Einnahme von 1-2 begleitender Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren. **Sekundäre Zielkriterien:** - Bestätigung des Zusammenhangs von Dosis und klinischem Ansprechen. - Bewertung der Effekte von Brivaracetam auf Typ IC Anfälle. - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Brivaracetam. - Bewertung der Effekte von Brivaracetam in verschiedenen Dimensionen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL). Erhebungszeitpunkte**:** Zu Beginn, in der Mitte und am Ende der 8-wöchigen Baseline-Phase (Visiten 1-3); nach der 1. Woche telefonisch sowie nach der 2., 4., 8. und 12. Woche der Erhaltungsphase (Visiten 4-7); am Ende der Abtitrationsphase (telefonisch) sowie am Ende der Dosis-freien Phase (Sicherheitsvisite).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahl basierte auf dem primären Wirksamkeitsparameter „Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle pro Woche während der Behandlungsphase“. Der Schätzwert für die Standardabweichung von 0,45 basiert auf Daten aus Phase II-Studien. Ein 2-seitiger Test mit Signifikanzniveau von 5%, bei dem 87 Patienten pro Arm randomisiert wurden, entdeckt bei einer statistische Power von 90% einen Unterschied in der Anfallshäufigkeit zwischen den Behandlungsgruppen BRV und PBO von -0,223 (auf der log-transformierten Skala). Der Unterschied von -0,223 entspricht einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von 20% gegenüber Placebo. Da die 3 Dosierungen von Brivaracetam, beginnend mit 50 mg/Tag hierarchisch auf dem Signifikanzniveau von 5% getestet wurden, bedeutete dies einen Verlust der Power für die Arme 20 mg/Tag und 5 mg/Tag. Um dem entgegenzuwirken, wurde die Fallzahl auf 100

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten pro Behandlungsarm gesetzt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung (zufällige permutierte Blöcke) im Verhältnis 1:1:1:1 stratifiziert nach geographischer Region und nach begleitender Einnahme von Levetiracetam wurde verwendet, um sicherzustellen, dass eine angemessene Verteilung zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen (BRV 20, 50 und 100 mg/Tag; PBO) vorliegt. Stratifizierungsfaktoren: - geographische Region: Nordamerika (USA, Kanada) + Australien, Lateinamerika (Brasilien, Mexiko), Rest der Welt (andere Länder, im Falle der Ausdehnung auf weitere Regionen). - begleitende Einnahme von Levetiracetam: ja/nein. Die Zahl der Patienten, die Levetiracetam als begleitendes Antikonvulsiva einnahmen, wurde auf 20% der Gesamtstudienpopulation begrenzt.
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	Eine zentrale Randomisierung über das IVRS gewährleistete die Festlegung des Stratums während des Screening-Anrufs, die Randomisierung der Probanden zur 3. Visite, und die geeignete Handhabung des Medikaments an allen Zentren während der gesamten Studie. Sobald ein Patient zur Randomisierung freigegeben war, initiierte der Prüfer oder sein Vertreter den Anruf der Randomisierung. Das System ordnet daraufhin den Patienten einem bestimmten Behandlungsarm nach der Randomisierungsliste zu und wählt eine Behältnisnummer für die Visite entsprechend des Behandlungsarms aus. Das System erzeugt außerdem die Patienten-ID durch Zuweisen einer sequentiellen Registrierungsnummer, welche die Reihenfolge der Randomisierung wiedergibt. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	Zu Beginn des Verfahrens erzeugt das zentrale Randomisierungszentrum (CRC) die Randomisierungsliste. Diese wird in

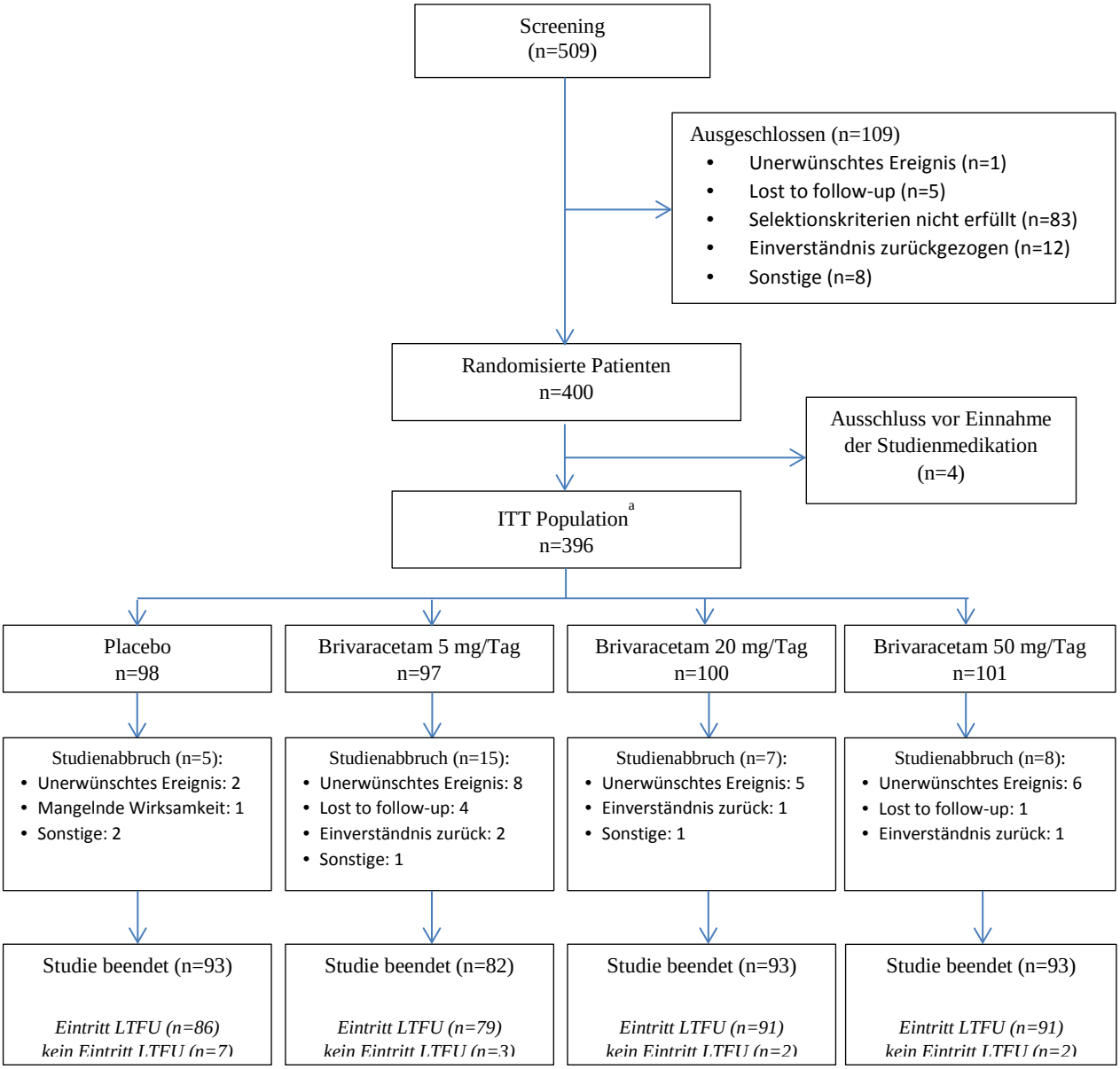
Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	elektronischer Form und in Papierform zu UCB CSU (Clinical Supply Unit) zur Sicherheitsaufbewahrung gesendet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten 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?	d) ja e) ja f) ja Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter des Sponsors, der Prüfzentren und der CRO, mit den folgenden Ausnahmen: - Mitarbeiter des Sponsors und deren Zulieferer, die direkt an der Verpackung der Prüfmedikation oder an der Verwaltung des IVRS beteiligt war. - Mitarbeiter der Pharmakovigilanz des Sponsors empfingen separaten Zugang zum IVRS-System, um die Bedingungen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) zu erfahren und diese an die Aufsichtsbehörden berichten zu können. - Zentrales Laborpersonal, das die Untersuchungen der Studienmedikation durchführte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Brivaracetam wurde als weiße, filmbeschichtete, oral einzunehmende Tablette in den Dosierungen 2,5 mg, 10 mg und 25 mg mit passendem Placebo geliefert und war in Blisterverpackungen verpackt, die jeweils 2 Blister mit je 30 Tabletten enthielten und eine Behandlung von bis zu 10 Tagen pro Blisterverpackungen gewährleisteten. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten waren die Tabletten in den Blister abwechselnd angeordnet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse „Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle pro Woche während der Behandlungsphase“ wurde je Patient wie folgt berechnet: Gesamtzahl von fokaler Anfällen über die Behandlungsdauer mal 7 geteilt durch Gesamtzahl der Tage mit nicht-fehlender Anfallszahl im Behandlungszeitraum. Für die weitere Analyse wurde diese Variable log-transformiert. Die Analyse der Anzahl fokaler Anfälle pro Woche über den Behandlungszeitraum erfolgte anhand eines ANCOVA-Modells mit Faktor Behandlung und einem kombinierten Effekt aus den Faktoren Studienregion und begleitende

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einnahme von Levetiracetam (Stratifizierungsfaktoren siehe Item 8b) sowie der Kovariate Anfallshäufigkeit pro Woche (log-transformiert) in der Baseline-Phase. Das Studienprotokoll sah vor, auf die Effekte Studienregion und begleitende Einnahme von Levetiracetam zu adjustieren. Eine Voranalyse ergab jedoch, dass nur 6 Patienten in Lateinamerika mit begleitender Einnahme von Levetiracetam zu Studienbeginn eingeschlossen wurden. Diese Patienten wurden mit denen aus Nordamerika und Australien zusammengefasst, wodurch sich das primäre statistische Modell auf nur 3 Stratifikationslevel reduziert: (1) begleitende Einnahme von Levetiracetam (Nordamerika, Australien und Lateinamerika kombiniert), (2) ohne begleitende Einnahme von Levetiracetam in Nordamerika und Australien, und (3) ohne begleitende Einnahme von Levetiracetam in Lateinamerika. **Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:** Sekundäre Wirksamkeitsanalysen wurden auf der mITT-Population durchgeführt. Für alle sekundären Endpunkte wurde die Brivaracetam-Gruppe gegen die Placebo-Gruppe ohne Multiplizitätsanpassung getestet. Ausnahmen waren die 3 ausgewählten durchgeführten Vergleiche der Behandlungsgruppen zu den Subscores des QOLIE-31-P (Gesamtscore, Anfallssorgen und Alltagsaktivitäten/Soziales Funktion) bei Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden deskriptive Statistiken für jede der 5 Stratifikationsfaktoren (Nordamerika (USA, Kanada) + Australien, Lateinamerika (Brasilien, Mexiko), Rest der Welt (andere Länder, im Falle der Ausdehnung auf weitere Regionen), mit/ohne begleitende Einnahme von Levetiracetam bei Studieneintritt) präsentiert. Im ANCOVA-Modell wurden dazu die Interaktionsterme für den Effekt zwischen Behandlung und Studienregion und zwischen Behandlung und begleitende Einnahme von Levetiracetam hinzugefügt. Außerdem wurden deskriptive Statistiken für folgende Faktoren erstellt: Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, epileptisches Syndrom, Anzahl vorbehandelter Antikonvulsiva.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sensitivitätsanalyse: Um zu untersuchen, wie die Annahmen fehlender Anfallszahlen die Ergebnisse beeinflussten, wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt: Zunächst wurde zu jeder Woche die wöchentliche Anfallshäufigkeit mit den in diesem Zeitabschnitt verfügbaren Daten berechnet (falls für jeden Tag der Woche die Anfallszahl fehlt, wurde die entsprechende wöchentliche Anfallshäufigkeit als „fehlend“ gesetzt). Anschließend wurde die wöchentliche Anzahl fokaler Anfälle (log-transformiert) je Studienwoche berechnet und mit einem longitudinalen linearen gemischten Modell mit Kovariate Basisanfallshäufigkeit (log-transformiert) pro Woche und den Faktoren Behandlung, Studienwoche, sowie den Stratifizierungsfaktoren analysiert. Diese Modellierung und die Methode des ML-Schätzers gewähren den richtigen Umgang mit potenziell fehlenden Daten unter der Voraussetzung der Hypothese zufällig fehlender Daten. Eine allgemeine Struktur der Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um das Modell nicht hinsichtlich patientenindividueller Korrelation zwischen den wöchentlichen Anfallsfrequenzen einzuschränken. Falls es beim Modellanpassen zu Konvergenzproblemen kam, wurde das Zeitintervall für die Beobachtung der Anfallshäufigkeit von 1 auf 2 Wochen (bzw. falls nötig in Schritten von 1 Woche) erhöht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Brivaracetam 5 mg/Tag d) n=99 e) n=97 f) n=96 Brivaracetam 20 mg/Tag d) n=100 e) n=100 f) n=99 Brivaracetam 50 mg/Tag d) n=102 e) n=101 f) n=101 Placebo d) n=99 e) n=98

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		f) n=96
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 07. Sep 2007 Studienende (letzte Visite des letzten Patient): 02. Jan 2009 Erstellung des Studienberichts: 03. Jun 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
[2] nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



LTFU: long-term follow-up (entweder in Langzeitbeobachtungsstudie N01125 oder N01199, abhängig davon in welchem Land der Patient lebt);
[a] Safety Population umfasst die gleiche Patientenmenge wie ITT Population, jedoch werden die Patienten gemäß ihrer aktuellen Behandlung klassifiziert.

Abbildung 279: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01253

Tabelle 4-252 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01254

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam 20-150 mg/Tag im Vergleich zu Placebo in 2x täglicher Verabreichung bei Patienten mit lokalisations-bezogener oder generalisierter Epilepsie, die trotz optimal eingestellter Einnahme von 1-3 begleitender Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 19-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 3:1 und flexibler Dosierung von Brivaracetam.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	relevante länderspezifische Amendments: - nur Patienten ≥18 Jahre durften eingeschlossen werden (Deutschland, 25.04.2007; Österreich, 12.07.2007; Norwegen, 25.07.2007, Italien [Studienzentrum 118], 14.08.2007 und Türkei, 18.02.2008; durch jeweilige Zulassungs- bzw. Aufsichtsbehörde) - Patienten, die in Justizbehörden oder Verwaltungsbehörden institutionalisiert waren, durften nicht an der Studie teilnehmen (Deutschland, 31.07.2007; Ethik-Kommission des Landesamtes für Gesundheit und Soziales Berlin). - Einsatz bestimmter Pyrrolidonderivate und Untersuchungshilfsstoffe um Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen diese Hilfsstoffe auszuschließen (Deutschland, 31.07.2007; Ethik-Kommission des Landesamtes für Gesundheit und Soziales Berlin).
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** - Durch IEC/IRB genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. - Patienten im Alter von 16 bis 70 Jahren (Patienten zwischen 16 und 18 Jahren wurden nur in Ländern eingeschlossen, in denen dies gesetzlich erlaubt und ethisch akzeptiert war). - Körpergewicht mind. 45 kg. - Nicht-gebärfähige Patienten und

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		weibliche gebärfähige Patienten, falls diese eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode verwendeten. - Patienten mussten als zuverlässig gelten, die Protokollbedingungen, den Zeitplan der Visiten und die Einnahme der Medikamente gemäß Prüfplan einhalten. - Nachweis einer in den letzten 5 Jahren durchgeführten Elektroenzephalogramm-Messung (EEG) mit der klinischen Diagnose einer fokalen Epilepsie. - Nachweis eines in den letzten 2 Jahren durchgeführten Gehirn-MRT/CT-Scans. - Patienten mit lokalisations-bezogener oder generalisierter Epilepsie (gemäß ILAE Klassifikation). - Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie mussten innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite monatlich mindestens 2, sowie während der 4-wöchigen Baseline-Phase mindestens 4 fokale Anfälle (gemäß ILAE Klassifikation) haben. - Patienten mit generalisierter Epilepsie mussten innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite monatlich mindestens 2, sowie während der 4-wöchigen Baseline-Phase mindestens 4 Typ II-Anfälle (gemäß ILAE Klassifikation) haben. - Patienten, die unter der Einnahme von 1-3 begleitenden Antikonvulsiva ungenügend kontrolliert waren war Vagusnervstimulation (VNS) erlaubt und wurde nicht als Antikonvulsivum gewertet. - Zugelassene begleitende Antikonvulsiva und VNS waren stabil und wurden innerhalb des letzten Monats vor der 1. Visite in der für den Patienten optimal eingestellten Dosis verabreicht. Benzodiazepine (BZD) wurden, falls länger als ein Woche eingenommen, als Antikonvulsiva gewertet. **Ausschlusskriterien:** - Patienten, die unter Epilepsien und Syndromen leiden, bei denen unklar ist ob diese fokal oder generalisiert sind (Punkt 3 gemäß ILAE Klassifikation). - Patienten, die unter speziellen Syndromen leiden (Punkt 4 gemäß ILAE Klassifikation) - Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie, bei denen Häufung von Anfällen (Cluster) während des letzten Jahres vor Visite 2 auftrat. - Vorliegen eines Status epilepticus im

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Jahr vor Visite 1 oder während der Baseline-Phase. - Vorliegen bekannter Pseudo-Anfälle. - Gleichzeitige oder zurückliegende Behandlung mit Felbamat (FBM) und weniger als 18 Monate durchgehende Exposition vor der 1. Visite. Patienten unter FBM waren zugelassen, falls Behandlungs- und Auswaschphase ≥18 Monate dauerte. - Gleichzeitige Behandlung mit Vigabatrin (VGB). - Patienten unter Behandlung eines Wirkstoffes, der möglicherweise relevanten Einfluss auf das zentrale Nervensystem (CNS) hat, außer dessen Einnahme war mindestens einen Monat vor 1. Visite stabil. - Patienten unter Behandlung eines Wirkstoffes, der signifikanten Einfluss auf den Metabolismus von Brivaracetam hat, außer dessen Einnahme war mindestens einen Monat vor 1. Visite stabil. - Patienten mit einer Krankengeschichte eines zerebrovaskulären Unfalls innerhalb der letzten 6 Monate. - Patienten, die unter schweren kardiovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung leiden. - Patienten, bei denen Anzeichen einer schnell fortschreitenden Erkrankung des Gehirns oder eines Gehirntumors vorlagen. - Patienten mit jeglichen klinischen Bedingungen, die eine zuverlässige Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder ein dem Protokoll widersprechenden Einsatz von Medikamenten erforderlich machen würden. - Patienten mit unheilbarer Krankheit. - Patienten mit schwerer Infektion. - Patienten mit Krankengeschichte schwerer schädigender hämatologischer Reaktion. - Patienten, die an einer schweren Störung der Blutstillung gelitten haben. - Eingeschränkte Leberfunktion: Werte bezüglich Alanin-Aminotransferase (ALT/SGPT), Aspartat-Aminotransferase (AST/SGOT), alkalische Phosphatase, gamma-Glutamyltransferase (GGT), die die obere Grenze des Sollwertbereichs um mehr als das Dreifache übersteigen. - Patienten mit klinisch signifikanten Abweichungen der Werte vom

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Referenzbereich folgender Laborparameter: berechnete Kreatinin-Clearance <50 ml/min, Thrombozyten <100.000/µl, oder neutrophile Zellen <1.800/µl. - Patienten mit klinisch signifikanten Anomalien bezüglich des Elektrokardiogramms (EKG) gemäß Bestimmung des Prüfers. - Patienten mit vorangegangenen Suizidversuchen. - Patienten mit einer laufenden psychiatrischen Krankheit, welcher keiner milden kontrollierbaren Störung entspricht. - Patienten mit bekannter allergischen Reaktion oder Unverträglichkeit gegen Pyrrolidonderivate oder Untersuchungshilfsstoffe. - Personen mit bekannter multipler oder schwerer Medikamentenallergie. - Schwangere oder stillende Frauen. - Patienten mit bekannter Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 2 Jahre. - Patienten, die an einer anderen klinischen/pharmakologischen Studie bis einen Monat vor der Registrierung (1. Visite) teilnahmen. - (Co-) Prüfer, deren Ehepartner oder Kinder, sowie andere Studienmitarbeiter. - Patienten, die bereits zuvor mit Brivaracetam behandelt wurden. - Patienten, die bereits zuvor im Screening dieser Studie waren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Administration und Monitoring durch Pharmaceutical Product Development (PPD), Global Limited 74 Studienzentren in 15 Ländern (Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Deutschland, Hong Kong, Indien, Italien, Südkorea, Norwegen, Südafrika, Russland, Singapur, Schweden, Taiwan, Ukraine)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach der 4-wöchigen Baseline-Phase starteten alle Patienten in der 8-wöchigen Dosisfindungsphase mit 20 mg/Tag Brivaracetam bzw. entsprechend Placebo und konnten nach Ermessen des Prüfarztes schrittweise auf 50, 100 oder 150 mg/Tag hoch titriert werden. Dosierungen konnten, nach dem im Protokoll festgelegten Zeitplan der Visiten, alle 2 Wochen angepasst werden. Während der Dosisfindungsphase war für alle Patienten eine einmalige Rückstufung der

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosis in die angrenzende niedrigere Stufe möglich, sofern der Prüfarzt dies aus Gründen der Verträglichkeit für notwendig erachtete (Patienten unter 20 mg/Tag Brivaracetam erhielten dann Placebo, Patienten im Placebo-Arm blieben auf Placebo). Wurde diese Option der Rückstufung genutzt blieb der Patient bis zum Ende der Behandlungsphase auf jener Dosisstufe. Eine erneute Auftitrierung war nicht erlaubt. Nach 8 Wochen Erhaltungsphase folgten anschließend entweder 3 Wochen Abtitrations- und 2 Wochen Dosis-freie Phase, oder der Übertritt in eine offene Langzeitstudie.
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	**Primäres Zielkriterium:** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam 20-150 mg/Tag im Vergleich zu Placebo in 2x täglicher Verabreichung bei Patienten mit lokalisations-bezogener oder generalisierter Epilepsie, die trotz optimal eingestellter Einnahme von 1-3 begleitender Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren. **Sekundäre Zielkriterien:** - Bestätigung der Wirksamkeit von Brivaracetam bezüglich der Reduktion der Frequenz fokaler Anfälle bei Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie. - Bewertung der Effekte von Brivaracetam in verschiedenen Dimensionen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie. - Bewertung der Effekte von Brivaracetam auf Typ IC Anfälle. Erhebungszeitpunkte: Zu Beginn und am Ende der 4-wöchigen Baseline-Phase (Visiten 1 und 2); 2-wöchentlich während der 8-wöchigen Dosisfindungssphase (Visiten 3-6); in der 4. und 8. Woche der Erhaltungsphase (Visiten 7 und 8), 1x während der Abtitrationsphase (telefonisch) und zwischen der 18.-21. Studienwoche (Sicherheitsvisite).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahl basierte auf dem primären Wirksamkeitsparameter Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle während der Behandlungsphase bei Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie. Ein 2-seitiger Test mit Signifikanzniveau von 5%, bei dem 376 Patienten im Verhältnis 3:1(BRV:PBO) randomisiert wurden, entdeckt bei einer statistische Power von 80% einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von -0,174 (auf der log-transformierten Skala) und angenommener Standardabweichung von 0,50. Unter Verwendung einer Näherungsformel entspricht dies auf der Originalskala einer prozentualen Reduktion gegenüber Placebo von 16%. Um sicherzustellen, dass die Anzahl eingeschlossener Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie 376 umfasst, musste die Fallzahl aufgrund der Tatsache, dass bis zu 20% der Epilepsiepatienten unter generalisierter Epilepsie leiden, auf das 1,25-fache, d. h. 470, erhöht werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung (zufällige permutierte Blöcke) im Verhältnis 3:1 stratifiziert nach Epilepsie-Klassifikation, nach geographischer Region und nach begleitender Einnahme von Levetiracetam wurde verwendet, um sicherzustellen, dass eine angemessene Verteilung zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen (BRV/PBO) über die 12 Strata vorliegt. Stratifizierungsfaktoren: - Epilepsie-Klassifikation: lokalisations-bezogene oder generalisierte Epilepsie - geographischer Region: Westeuropa, Osteuropa, Rest der Welt - begleitende Einnahme von Levetiracetam: ja/nein. Die Zahl der Patienten mit begleitender Einnahme von Levetiracetam wurde auf 20% der Gesamtstudienpopulation begrenzt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Eine zentrale Randomisierung über das IVRS gewährleistete eine ausgeglichene Randomisierung der Probanden zur 2. Visite,

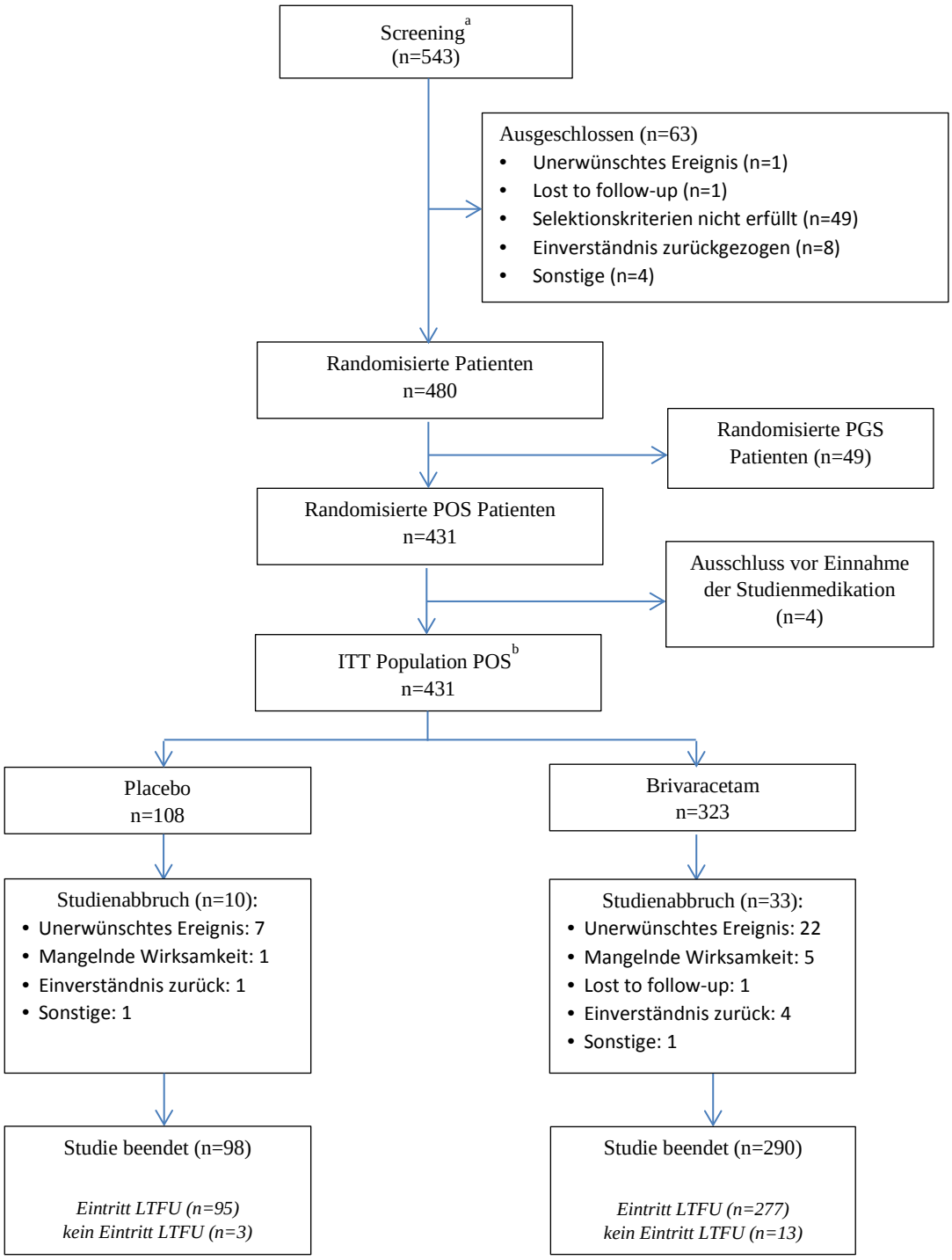
Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	und die geeignete Handhabung des Medikaments an allen Zentren während der gesamten Studie. Sobald ein Patient zur Randomisierung freigegeben war, initiierte der Prüfer oder sein Vertreter den Anruf der Randomisierung. Das System ordnet daraufhin den Patienten einem bestimmten Behandlungsarm nach der Randomisierungsliste zu und wählt eine Behandlungsflasche entsprechend des Behandlungsarms aus. Das System erzeugt außerdem die Patienten-ID durch Zuweisen einer sequentiellen Registrierungsnummer, welche die Reihenfolge der Randomisierung wiedergibt. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zu Beginn des Verfahrens erzeugt das zentrale Randomisierungszentrum (CRC) die Randomisierungsliste. Diese wird in elektronischer Form und in Papierform zur Sicherheitsaufbewahrung an UCB CSU (Clinical Supply Unit) gesendet.
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?	a) ja b) ja c) ja Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter des Sponsors, der Prüfzentren und der CRO, mit den folgenden Ausnahmen: - Mitarbeiter des Sponsors und deren Zulieferer, die direkt an der Verpackung der Prüfmedikation oder an der Verwaltung des IVRS beteiligt war. - Mitarbeiter der Pharmakovigilanz des Sponsors empfingen separaten Zugang zum IVRS-System, um die Bedingungen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) zu erfahren und diese an die Aufsichtsbehörden berichten zu können. - Zentrales Laborpersonal, das die Untersuchungen der Studienmedikation durchführte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Brivaracetam wurde als weiße, filmbeschichtete, oral einzunehmende Tablette in den Dosierungen 10 mg und 25 mg mit passendem Placebo geliefert und war in Flaschen verpackt, die jeweils 80 Tabletten enthielten. Tabletten der gleichen Stärke waren identisch in Form, Größe und Farbe, womit die Voraussetzungen für ein doppelblindes Design gegeben waren.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse „Häufigkeit fokaler Anfälle pro Woche während der Behandlungsphase“ wurde je Patient wie folgt berechnet: Gesamtzahl fokaler Anfälle über die Behandlungsdauer mal 7 geteilt durch Gesamtzahl der Tage mit nicht-fehlender Anfallszahl im Behandlungszeitraum. Für die weitere Analyse wurde diese Variable log-transformiert. Die Analyse der Anzahl fokaler Anfälle pro Woche über den Behandlungszeitraum erfolgte anhand eines ANCOVA-Modells mit den Faktoren Behandlung, Studienregion und begleitende Einnahme von Levetiracetam sowie der Kovariable Anfallshäufigkeit pro Woche (log-transformiert) in der Baseline-Phase. Diese Analyse wurde für die Dosisfindungs- und Erhaltungsphase (im Rahmen sekundärer Ziele) wiederholt. **Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:** Sekundäre Wirksamkeitsanalysen wurden auf der ITT-Population mit fokalen Anfällen durchgeführt. Für alle sekundären Endpunkte wurde die Brivaracetam-Gruppe gegen die Placebo-Gruppe ohne Multiplizitätsanpassung getestet. Ausnahmen waren die 3 ausgewählten durchgeführten Vergleiche der Behandlungsgruppen zu den Subscores des QOLIE-31-P (Gesamtscore, Anfallssorgen und Alltagsaktivitäten/Soziales Funktion) bei Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden deskriptive Statistiken für jede der 5 Stratifikationsfaktoren (Westeuropa, Osteuropa, andere Länder, mit/ohne begleitende Einnahme von Levetiracetam bei Studieneintritt) präsentiert. Im ANCOVA-Modell wurden dazu die Interaktionsterme der Effekte zwischen Behandlung und Studienregion und zwischen Behandlung und begleitende Einnahme von Levetiracetam hinzugefügt. Außerdem wurden deskriptive Statistiken für folgende Faktoren erstellt: Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, epileptisches Syndrom, Anzahl vorbehandelter Antikonvulsiva, Anzahl begleitender Antikonvulsiva. **Sensitivitätsanalyse:** Um zu untersuchen, wie die Annahmen

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		fehlender Anfallszahlen die Ergebnisse beeinflussten, wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt: Zunächst wurde zu jeder in der Behandlungsphase befindlichen Woche die wöchentliche Anfallshäufigkeit mit den in diesem Zeitabschnitt verfügbaren Daten berechnet (falls für jeden Tag der Woche die Anfallszahl fehlt, wurde die entsprechende wöchentliche Anfallshäufigkeit als „fehlend“ gesetzt). Anschließend wurde die wöchentliche Anzahl fokaler Anfälle (log-transformiert) je Studienwoche berechnet und mit einem longitudinalen linearen gemischten Modell mit Kovariate Basisanfallshäufigkeit (log-transformiert) pro Woche und den Faktoren Behandlung, Studienwoche, sowie den Stratifizierungsfaktoren analysiert. Diese Modellierung und die Methode des ML-Schätzers gewähren den richtigen Umgang mit potenziell fehlenden Daten unter der Voraussetzung der Hypothese zufällig fehlender Daten. Eine allgemeine Struktur der Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um das Modell nicht hinsichtlich patientenindividueller Korrelation zwischen den wöchentlichen Anfallsfrequenzen einzuschränken. Falls es beim Modellanpassen zu Konvergenzproblemen kam, wurde das Zeitintervall für die Beobachtung der Anfallshäufigkeit von 1 auf 2 Wochen (bzw. falls nötig in Schritten von 1 Woche) erhöht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Brivaracetam 20-150 mg/Tag a) n=359 b) n=359 c) n=323* Placebo a) n=121 b) n=121 c) n=108* *primärer Wirksamkeitsendpunkt bezieht sich auf Population mit fokalen Anfällen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient):

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	15. Okt 2007 Studienende (letzte Visite des letzten Patient): 15. Dez 2008 Erstellung des Studienberichts: 06. Jul 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
[2] nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



LTFU: long-term follow-up (entweder in Langzeitbeobachtungsstudie N01125 oder N01199, abhängig davon in welchem Land der Patient lebt); PGS: Patienten mit generalisierter Epilepsie; POS: fokale Epilepsie

[a] Screening umfasst Patienten mit POS und PGS, alle weiteren Fallzahlen nur POS-Patienten.

[b] Safety Population umfasst die gleiche Patientenmenge wie ITT-Population, jedoch werden die Patienten gemäß ihrer aktuellen Behandlung klassifiziert.

Abbildung 280: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01254

Tabelle 4-253 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01358

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit von Brivaracetam in den Dosierungen 100 und 200 mg/Tag im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen, Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen, die trotz derzeitiger Einnahme von 1-2 begleitender Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, (bis zu) 26-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 in 2 verschiedenen Dosierungen von Brivaracetam.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	globales Amendment: Protokoll Amendment 1 (15. Sep 2011; Umsetzung der Anforderungen der FDA): - Aktualisierung der Verfahren für die Berichterstattung der SUE. - Hinzufügen der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), welche die vorausblickende Beurteilungen für Suizidalität bei neurologischen Indikationen ermöglichen soll. relevante länderspezifische Amendments: - Tschechische Republik o Amendment 1 wurde nicht umgesetzt und aus verwaltungstechnischen Gründen nicht zugelassen. o 11.03.2011: Amendment 1.1 „Weitere Klärung der Anforderungen zu Empfängnisverhütung und weitere Klärung der Abbruchkriterien bezüglich Leberfunktionstests (LTF)“ wurde vor dem Screening des ersten Patienten in der Tschechischen Republik eingeführt. o 15.09.2011: Amendment 1.2 (=globales Amendment 1) wurde eingeführt, nachdem bereits 18 Patienten in der Tschechischen Republik im Screening waren. - Deutschland o 04.03.2011: Protokoll Amendment 1 (Einführung vor dem Screening des ersten Patienten): Sicherstellung dass nur Patienten ≥18 bis 80 Jahre

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		eingeschlossen wurden. Hinzufügen von Ausschlusskriterium Nr. 36: Patient war in einer behördlichen oder gerichtlichen Institution engagiert. Weitere geringfügige Änderungen zu Abbruchkriterien. o 15.09.2011: Amendment 1.1 (=globales Amendment 1) wurde eingeführt, nachdem bereits 6 Patienten in Deutschland im Screening waren. - Japan o 15.09.2011: Amendment 1 (=globales Amendment 1) vor dem Screening des ersten Patienten in Japan eingeführt. o 21.03.2013: Amendment 1.1: „Aktualisierung der Info zur Berichterstattung der SUE; Aktualisierung der Definition eines Minderjährigen in Japan <20 Jahre“ wurde vor dem Screening des ersten Patienten in Japan eingeführt. - Litauen o Amendments 1 und 1.1 wurden nicht umgesetzt und aus verwaltungstechnischen Gründen nicht zugelassen. o 31.03.2013: Amendment 1.2: „Spezifizierung in Einschlusskriterium Nr. 11 bzgl. Vorliegen sekundärer Generalisierung bei Patienten mit refraktären fokalen Anfällen“ wurde vor dem Screening des ersten Patienten in Litauen eingeführt. - Niederlande o 06.06.2011: Protokoll Amendment 1 (Einführung vor dem Screening des ersten Patienten): nur Patienten ≥18 - 80 Jahre ohne mentale Beeinträchtigungen durften eingeschlossen werden. o 15.09.2011: Protokoll Amendment 1.1 (=globales Amendment 1) Einführung vor dem Screening des ersten Patienten in den Niederlanden.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** - Durch IRB/IEC genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. - Patienten/Vertreter der Patienten mussten als zuverlässig gelten, die Protokollbedingungen, den Zeitplan der

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Visiten und die Einnahme der Medikamente gemäß Prüfplan einzuhalten. - Patienten im Alter von 16 bis 80 Jahren (Patienten zwischen 16 und 18 Jahren wurden nur in Ländern eingeschlossen, in denen dies gesetzlich erlaubt und ethisch akzeptiert war). - Körpergewicht mind. 40 kg. - Nicht-gebärfähige Patienten und weibliche gebärfähige Patienten, falls diese eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode verwendeten. - Patienten mit fokaler Epilepsie oder epileptischem Syndrom (gemäß ILAE Klassifikation). - Nachweis einer in den letzten 5 Jahren durchgeführten Elektroenzephalogramm-Messung (EEG) mit der klinischen Diagnose einer fokalen Epilepsie. - Nachweis eines in den letzten 2 Jahren durchgeführten Gehirn-MRT/CT-Scans. - Patienten, die während der 8-wöchigen Baseline-Phase mindestens 8 fokale Anfälle (gemäß ILAE Klassifikation) hatten, wobei jeweils mindestens 2 Anfälle in den ersten und zweiten 4 Wochen aufgetreten sein mussten. - Patienten, die innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite mindestens 2 fokale Anfälle (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) pro Monat hatten. - Bei Patienten, die 1-2 begleitende Antikonvulsiva einnahmen, war Vagusnervstimulation (VNS) erlaubt und wurde nicht als Antikonvulsivum gewertet. - Zugelassene begleitende Antikonvulsiva und VNS waren stabil und wurden innerhalb des letzten Monats vor der 1. Visite in der für den Patienten optimal eingestellten Dosis verabreicht. Benzodiazepine (BZD) wurden, falls länger als ein Woche eingenommen, als Antikonvulsiva gewertet. **Ausschlusskriterien:** - Patienten, die bereits zuvor in dieser oder einer anderen Studie zu Brivaracetam im Dosisarm BRV randomisiert wurden. - Patienten, die ausschließlich Anfälle des Typs IA (nichtmotorisch) haben. - Patienten, die momentan/innerhalb der letzten 30 Tage an einer Studie eines anderen Prüfmedikaments (oder eines Medizinprodukts) teilnehmen/teilgenommen haben.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Patienten, die momentan mit Levetiracetam behandelt werden. - Patienten, die innerhalb der letzten 90 Tage vor der 1. Visite mit Levetiracetam behandelt wurden. - Patienten, die eine medizinische oder psychiatrische Erkrankung hatten, die nach Ansicht des Prüfarztes, die Teilnahme an der Studie gefährden oder beeinträchtigen könnte. - Patienten, die eine bekannte Überempfindlichkeit gegen, wie im Protokoll angegebene, Bestandteile des Prüfpräparats oder vergleichende Medikamente haben. - Patienten, die nicht fähig waren die Einverständniserklärung oder die Anweisungen des Anfallstagebuchs zu lesen und zu verstehen. - Patienten, die nach Beurteilung eines Prüfarztes eine offensichtliche kognitive Beeinträchtigung oder geistige Behinderung hatten. - Patienten, deren Anfälle aufgrund schnellem und sich wiederholendem Auftreten nicht zuverlässig regelmäßig gezählt werden konnten. - Patienten mit Status epilepticus im Jahr vor der 1. Visite oder während der Baseline-Phase. - Patienten mit Vorliegen bekannter psychisch bedingter nicht-epileptischer Anfälle. - Patienten unter gleichzeitiger oder zurückliegender Behandlung mit Felbamat (FBM) und weniger als 18 Monaten Exposition vor der 1. Visite. - Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Vigabatrin (VGB). - Patienten unter Behandlung eines Wirkstoffes, der möglicherweise Einfluss auf das zentrale Nervensystem (CNS) hat, außer dessen Einnahme war mindestens einen Monat vor 1. Visite stabil. - Patienten unter Behandlung eines Wirkstoffes, der signifikanten Einfluss auf den Metabolismus von Brivaracetam hat, außer dessen Einnahme war mindestens einen Monat vor 1. Visite stabil. - Patienten mit einer Krankengeschichte eines zerebrovaskulären Unfalls innerhalb der letzten 6 Monate. - Patienten, die unter schweren kardiovaskulärer Erkrankung oder

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		peripherer Gefäßerkrankung litten. - Patienten, bei denen Anzeichen einer schnell fortschreitenden Erkrankung des Gehirns oder eines Gehirntumors vorlagen. - Patienten mit jeglichen klinischen Bedingungen, die eine zuverlässige Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder ein dem Protokoll widersprechenden Einsatz von Medikamenten erforderlich machen würden. - Patienten mit unheilbarer Krankheit. - Patienten mit schwerer Infektion. - Patienten mit Krankengeschichte schwerer schädigender hämatologischer Reaktion. - Patienten, die an einer schweren Störung der Blutstillung gelitten haben. - Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Werte bezüglich Alanin-Aminotransferase/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT/SGPT), Aspartat-Aminotransferase/Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (AST/SGOT), alkalische Phosphatase, die die obere Grenze des Sollwertbereichs um mehr als das 2-fache übersteigen. - Patienten mit Werten bezüglich Gamma-Glutamyltransferase (GGT), die die obere Grenze des Sollwertbereichs um mehr als das 3-fache übersteigen. - Patienten mit klinisch signifikanten Abweichungen der Werte vom Referenzbereich folgender Laborparameter: berechnete Kreatinin-Clearance <30 ml/min, Thrombozyten <100.000/µl, oder neutrophile Zellen <1.800/µl. - Patienten mit klinisch signifikanten Anomalien bezüglich des Elektrokardiogramms (EKG) gemäß Bestimmung des Prüfers. - Patienten mit vorangegangen Suizidversuchen, oder suizidale Gedanken in den letzten 6 Monaten durch Beantworten mit „ja“ der Frage 4 oder 5 des C-SSRS beim Screening. - Patienten mit einer laufenden psychiatrischen Krankheit, welcher keiner milden kontrollierbaren Störung entspricht. - Patienten mit bekannter allergischen Reaktion oder Unverträglichkeit gegen Pyrrolidonderivate oder Untersuchungshilfsstoffe.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Patienten mit bekannter multipler oder schwerer Medikamentenallergie. - Schwangere oder stillende Frauen. - Patienten mit bekannter Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 2 Jahre. - (Co-) Prüfer, deren Ehepartner oder Kinder, sowie andere Studienmitarbeiter. Wenn der Prüfarzt irgendwelche anderen Zweifel an der Zulassung eines Patienten hatte, sollte dieser einen UCB-Studienarzt oder dessen Vertreter zur Klärung konsultieren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Haupt-/Koordinations-Prüfarzt: Pavel Klein, MD (Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, Bethesda, MD) Monitoring: PRA Health Sciences (Raleigh, NC, USA). 208 Studienzentren in 27 Ländern (Kanada, USA, Brasilien, Mexiko, Österreich, Belgien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, UK, Bulgarien, Tschechische Republik, Estland, Ungarn, Lettland, Litauen, Polen, Russland, Hong Kong, Indien, Japan, Südkorea, Taiwan)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach 8-wöchiger Baseline-Phase starteten die Patienten ohne Titration direkt in der 12-wöchigen Behandlungsphase mit der ihnen randomisierten Dosis Brivaracetam bzw. entsprechend Placebo von 100 mg/Tag oder 200 mg/Tag (die Medikation wurde in 2 gleichen Teilen morgens und abends verabreicht). Anschließend entweder 4 Wochen Abtitrations- sowie 2 Wochen Dosis-freie Phase oder direkter Übertritt in die offene Langzeitstudie N01379 mit Brivaracetam in der Dosis 150 mg/Tag.
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	**Primärer Endpunkt:** Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 28 Tage während der 12-wöchigen Behandlungsphase. Für Europa: 50%-Ansprechrate: Halbierung der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle während der Behandlungsphase im Vergleich zur Baseline-Phase. Für USA: prozentuale Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle im Vergleich zu Placebo (aus ANCOVA). **Sekundäre Endpunkte:**

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle. - Rate anfallsfreie Patienten (alle Typen I+II+III). - Anfallsfrequenz (Typ I+II+III). - Zeit bis zum n-ten Anfall (n=1, 5, 10); - Zeit bis zum 50%-Ansprechen. Erhebungszeitpunkte: Zu Beginn, in der Mitte und am Ende der 8-wöchigen Baseline-Phase (Visiten 1-3); nach der 1. Woche telefonisch sowie nach der 2., 4., 8. und 12. Woche der Behandlungsphase (Visiten 4-7); in der Mitte der Abtitrationsphase (16. Woche, Visite 8) sowie am Ende der Dosis-freien Phase (18. Woche, Sicherheitsvisite).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahl basierte auf dem primären Wirksamkeitsparameter 50%-Ansprechrate (für Europa), da dieser den größeren Stichprobenumfang generiert. Für die 50%-Ansprechrate wurde n=231 pro Behandlungsarm benötigt. Basierend auf dieser Fallzahl betrug die tatsächliche Power für den primären Endpunkt der USA 94%. Da einige Patienten möglicherweise nicht für die Analyse des primären Endpunkts in Frage kamen, wurden n=240 in jeden der 3 Studienarme randomisiert, d. h. eine Gesamtanzahl von 720 Patienten. **Primäre Wirksamkeitsanalyse USA:** Ein 2-seitiger Test mit Signifikanzniveau von 5% (α=0,025), bei dem 194 Patienten pro Arm randomisiert wurden, entdeckt bei einer statistische Power von 90% einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von 0,223 (kleinste Quadrate Mittelwert; auf der log-transformierten Skala) und angenommener Standardabweichung von 0,62. Der Unterschied von 0,223 entspricht einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von 20% gegenüber Placebo. Der Wert der Standardabweichung von 0,62 entspricht der beobachteten SD von Patienten aus den Studien N01252 und N01253, die keine begleitende Einnahme von Levetiracetam hatten. Eine Gesamtanzahl von 582 Patienten wurde benötigt. **Primäre Wirksamkeitsanalyse Europa:**

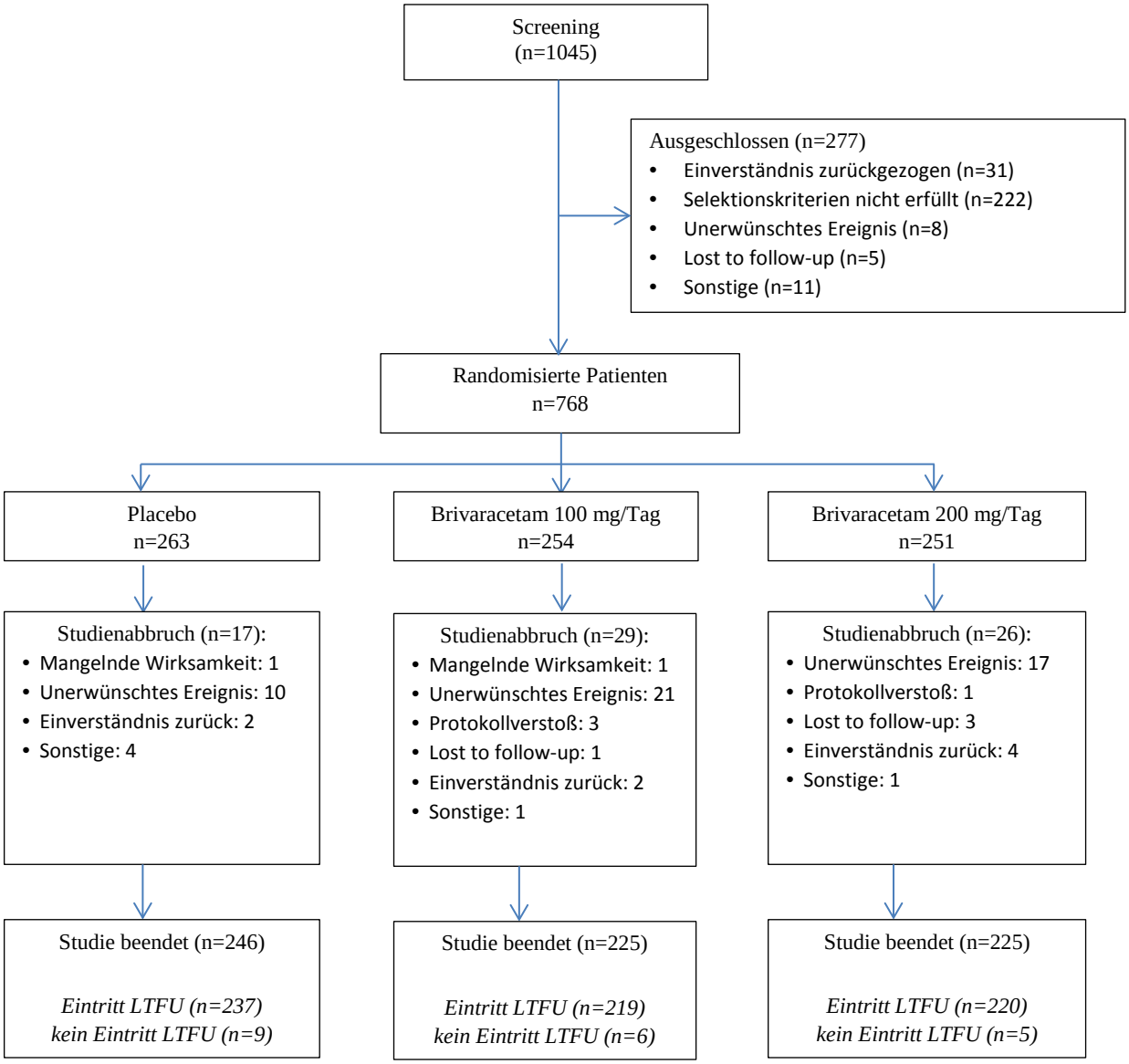
Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ein 2-seitiger Test mit Signifikanzniveau von 5% (α=0,025), bei dem 231 Patienten pro Arm randomisiert wurden, entdeckt bei einer statistische Power von 90% einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Brivaracetam und Placebo von 15%, wobei für Brivaracetam eine Ansprechrate von 20% und für Placebo eine Ansprechrate von 15% angenommen wurde. Eine Gesamtanzahl von 693 Patienten wurde benötigt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive voice/web response system (IXRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung (zufällige permutierte Blöcke) im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach Epilepsie-Klassifikation, nach Land, nach vorangegangener Einnahme von Levetiracetam und nach Anzahl bislang eingenommener Antikonvulsiva wurde verwendet, um sicherzustellen, dass eine angemessene Verteilung zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen (BRV 100 und 200 mg/Tag; PBO) vorliegt. Stratifizierungsfaktoren: - Land - vorangegangene Einnahme von Levetiracetam: (nein, d. h. bisher nie eingenommen/ja, wobei die Einnahme mindestens 90 Tage vor der 1. Visite abgesetzt sein musste). - Anzahl bislang eingenommener Antikonvulsiva (≤2/>2), wobei die Einnahme vor der 1. Visite abgesetzt sein musste.
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	Für die Registrierung eines Patienten (zu Visite 1) kontaktiert der Prüfarzt das IXRS und erhält Einzelheiten über diesen Patienten. Jeder Patient erhält bei Screening eine fünfstellige Identifikationsnummer, welche jeglicher Kommunikation zwischen Prüfarzt und IXRS bezüglich dieses Patienten dient. Das IXRS überwacht die Nummern der Patienten und der Medikationsbehältnisse. Für die Randomisierung eines Patienten (zu Visite 3) kontaktiert der Prüfarzt wiederum das IXRS und erhält Einzelheiten über diesen Patienten. Das IXRS meldet dem Prüfarzt daraufhin automatisch die Randomisierungsnummer des Patienten

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		zurück. Das IXRS vergibt dem Patienten Behältnisnummern basierend auf dessen Identifikationsnummer während des Studienverlaufs.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Basierend auf einem von UCB vorher definierten Randomisierungsplan, welcher von einem im weiteren Verlauf nicht in der Studie verwickelten Statistiker erstellt wurde, ordnet das IXRS jeden teilnahmeberechtigen Patienten einem Behandlungsarm zu, und weist diesem ein entsprechendes Behältnis der Studienmedikation zu. Der Randomisierungsplan wurde bis zur Aufdeckung der Verblindung für die finale statistische Analyse in sicheren Räumlichkeiten verwahrt.
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?	a) ja b) ja c) ja Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter des Sponsors, der Prüfzentren und der CRO, mit den folgenden Ausnahmen: - Mitarbeiter des Sponsors und deren Zulieferer, die direkt an der Verpackung der Prüfmedikation oder an der Verwaltung des IXRS beteiligt war. - Mitarbeiter der Pharmakovigilanz des Sponsors empfingen separaten Zugang zum IXRS-System, um die Bedingungen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) zu erfahren und diese an die Aufsichtsbehörden berichten zu können. - Zentrales Laborpersonal, das die Untersuchungen der Studienmedikation durchführte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Brivaracetam und entsprechendes Placebo wurden als filmbeschichtete, oral einzunehmende Tabletten in den Dosierungen 10 mg, 25 mg und 50 mg in Blister geliefert. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten waren die Tabletten in den Blister abwechselnd angeordnet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Für USA: ANCOVA mit abhängiger Variable Häufigkeit (log-transformiert, log(x+1)) fokale Anfälle adjustiert auf Behandlungsphase von 28 Tagen und den

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Effekten für Behandlung, Land und den 4 Kombinationen aus Status vorangegangener Einnahme von Levetiracetam (ja/nein) und Anzahl bislang eingenommener Antikonvulsiva (≤2/>2), sowie der Kovariable Anfallshäufigkeit pro Woche (log-transformiert) in der Baseline-Phase. Länder mit kleinerer Anzahl registrierter Patienten wurden dabei zusammengefasst. Die Behandlungseffekte jedes BRV-Arms berechnen sich aus (rücktransformiertem) kleinste-Quadrate- Mittelwert der prozentualen Reduktion der Anfälle gegenüber PBO. für Europa: logistisches Regressionsmodell mit abhängiger Variable 50%-Ansprechen (ja/nein) und den Effekten für Behandlung, Land und den 4 Kombinationen aus Status vorangegangener Einnahme von Levetiracetam (ja/nein) und Anzahl bislang eingenommener Antikonvulsiva (≤2/>2), sowie der Kovariable Anfallshäufigkeit pro Woche (log-transformiert) in der Baseline-Phase. Länder mit kleinerer Anzahl registrierter Patienten wurden dabei zusammengefasst. Der Behandlungseffekt wurde durch Odds Ratio inklusive 95%-KI nach Wald-Methode angegeben. **Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:** Anfallsfreiheit: Patienten werden als Responder gewertet, falls sie die Behandlungsphase ohne fehlende Untersuchungsvisiten und ohne das Auftreten eines Anfalls abschließen. Die Raten für Anfallsfreiheit jedes BRV-Arms gegenüber PBO werden mittels Fisher's exaktem Test verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** Für ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte wurden zu folgenden Subgruppen deskriptive Statistiken (keine statistischen Test der Interaktionseffekte) präsentiert: Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, vorangegangene Einnahme von Levetiracetam, Anzahl vorangegangener Antikonvulsiva, Verwendung eines Antikonvulsiva Inducer, Anfallshäufigkeit der Typen IA, IB und IC. **Sensitivitätsanalyse:** Eine nicht-parametrische ANCOVA wurde durchgeführt, um die Robustheit der parametrischen ANCOVA zu überprüfen: Vergabe von Rängen der Häufigkeit fokaler Anfälle zu Baseline und zur 28-tägigen

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsphase bei Patienten der Behandlungsgruppen PBO und BRV 100 mg/Tag. Hiermit wurde eine Regression aus den Rängen der Häufigkeit fokaler Anfälle in Behandlungsphase vs. den Rängen der Häufigkeit fokaler Anfälle zu Baseline durchgeführt. Mantel-Haenszel Test zur Bewertung der mittleren Differenzen der Residuen. Gleiches Verfahren für den Vergleich von BRV 200 mg/Tag und PBO.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Brivaracetam 100 mg/Tag a) n=254 b) n=252 c) n=252* Brivaracetam 200 mg/Tag a) n=251 b) n=249 c) n=249* Placebo a) n=263 b) n=259 c) n=259* *Angaben gültig für primären Endpunkt in USA als auch Europa
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 10. Dez 2010 Studienende (letzte Visite des letzten Patient): 22. Mai 2014 Erstellung des Studienberichts: 19. Sep 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
[2] nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



LTFU: long-term follow-up (Langzeitbeobachtungsstudie N01379)

Abbildung 281: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01358

Studien zu Lacosamid

Tabelle 4-254 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SP667

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lacosamid (200, 400 und 600 mg/Tag) begleitend verabreicht mit 1-2 Antikonvulsiva in Patienten mit oder ohne zusätzliche Vagusnervstimulation, die gegenwärtig unkontrollierte fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung hatten. Sekundäres Ziel war eine potenzielle Dosis-Wirkungs-Beziehung bzgl. Sicherheit und Verträglichkeit und Steady-State-Plasma-Konzentrationen von Lacosamid und Antikonvulsiva-Komedikationen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 29-wöchige Phase-II-Dosisfindungsstudie in 4 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 und verschiedenen Dosierungen von Brivaracetam.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	relevante länderspezifische Amendments: - Reduktion der Zahl der geplanten eingeschlossenen Patienten von 500 auf 486 Patienten sowie der randomisierten Patienten von 450 auf 432 Patienten aufgrund der geringen Ausfallraten (Amendment 3 vom 20. Oktober 2003) - Patienten mit refraktärer Epilepsie und geringer Erhöhung der Lebertest(s) (< 2 X ULN) bei Baseline sowie Patienten mit refraktärer Epilepsie, die mit trizyklischen Antidepressiva und verwandten Stoffen behandelt wurden, durften eingeschlossen werden (Amendment 2 vom 17. April 2003).
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** - Durch IEC/IRB genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. - Männliche und weibliche Patienten von 18 bis 65 Jahren. - Diagnosis einer fokalen Epilepsie mit einfach und/oder komplex-fokalen Anfällen beide mit oder ohne sekundäre Generalisierung entsprechend der ILAE-Klassifikation, unterstützt durch

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		geeignete diagnostische Dokumentation (EEG oder MRI/CT Scan). - Seit mindestens 2 Jahren Anfälle trotz Therapie mit mindestens 2 Antikonvulsiva. - Während der 8-wöchiger Baseline-Phase durchschnittlich mindestens 4 fokale Anfälle pro 28 Tage und dabei keine anfallsfreie Periode länger als 21 Tage. - Stabile Dosis von 1 oder 2 Antikonvulsiva mit oder ohne Vagus-Nerv-Stimulation in den letzten 4 Wochen vor und während der Baseline-Phase. **Ausschlusskriterien:** - Studienteilnahme in den letzten 2 Monaten oder vorherige Einnahme von Lacosamid (z. B. in Studie) - 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. - Schwangerschaft/Stillen/gebärfähiges Alter ohne medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode - Eingeschränkte Leberfunktion: Werte bezüglich Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase, Bilirubin oder Serum-Kreatinin, die die obere Grenze des Sollwertbereichs um mehr als das 2-fache übersteigen. - Diastolischer Blutdruck im Sitzen <60mm Hg oder > 105 mm Hg; Ruhepuls <45/min oder >110/min - 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 oder eines Status Epilepticus in den letzten 12 Monaten - Begleitende oder vorherige Therapie mit Felbamat in den letzten 6 Monaten oder begleitende Behandlung mit Vigabatrin - Progressive strukturelle Läsion im zentralen Nervensystem oder eine progressive Enzephalopathie

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Klinisch signifikante Erkrankung, Krankheitsbild oder kurz zurückliegende chronische Einnahme von nicht-Antikonvulsiva, die mit der Absorption, Verteilung, Metabolismus oder Exkretion interagieren könnte. - Behandlungen in den letzten 4 Wochen, die das ZNS beeinflussen, außer Antikonvulsiva - Bestätigte Auffälligkeit im EKG einschließlich verlängertem QT-Intervall (≤450 msec bei Männern und ≥470 msec bei Frauen)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Zentrale Koordination durch SCHWARZ BIOSCIENCES, 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.	4 Behandlungsarme mit Placebo bzw. 3 verschiedenen Dosierungen von Lacosamid (200 mg/Tag, 400 mg/Tag oder 600 mg/Tag); Einnahme oral 2xtäglich. Nach der 8-wöchigen Baseline-Phase betrug für alle Patienten der Lacosamid-Arme in der ersten Woche der 6-wöchigen Auftitrationsphase die Dosis 100 mg/Tag (2x50 mg/Tag), welche bis zum Erreichen der Zieldosis von 600 bzw. 400 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag wöchentlich um 100 mg/Tag (2x50 mg/Tag) gesteigert wurde. In den Dosisgruppen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag erhielten die Patienten in den ersten 4 bzw. 2 Wochen zunächst Placebo, bevor sie in der gleichen Geschwindigkeit auftitriert wurden. Bei nicht tolerierten Nebenwirkungen konnte am Ende der Auftitrationsphase einmalig die Zieldosis um 100 mg/Tag reduziert werden; bei einer weiter anhaltenden Unverträglichkeit musste die Studie abgebrochen werden. In der nachfolgenden 12-wöchigen Erhaltungsphase mussten sowohl die Dosierungen der Prüfmedikation als auch der Basismedikation stabil gehalten werden. Nach 12 Wochen Erhaltungsphase wurden die Patienten entweder in einer 2-wöchigen Konversionsphase auf eine Dosis von 200 mg/Tag Lacosamid neu eingestellt oder die Studienmedikation über 3 Wochen ausgeschlichen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	**Primäres Zielkriterium:** - Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tagen (Baseline vs. Erhaltungsphase)

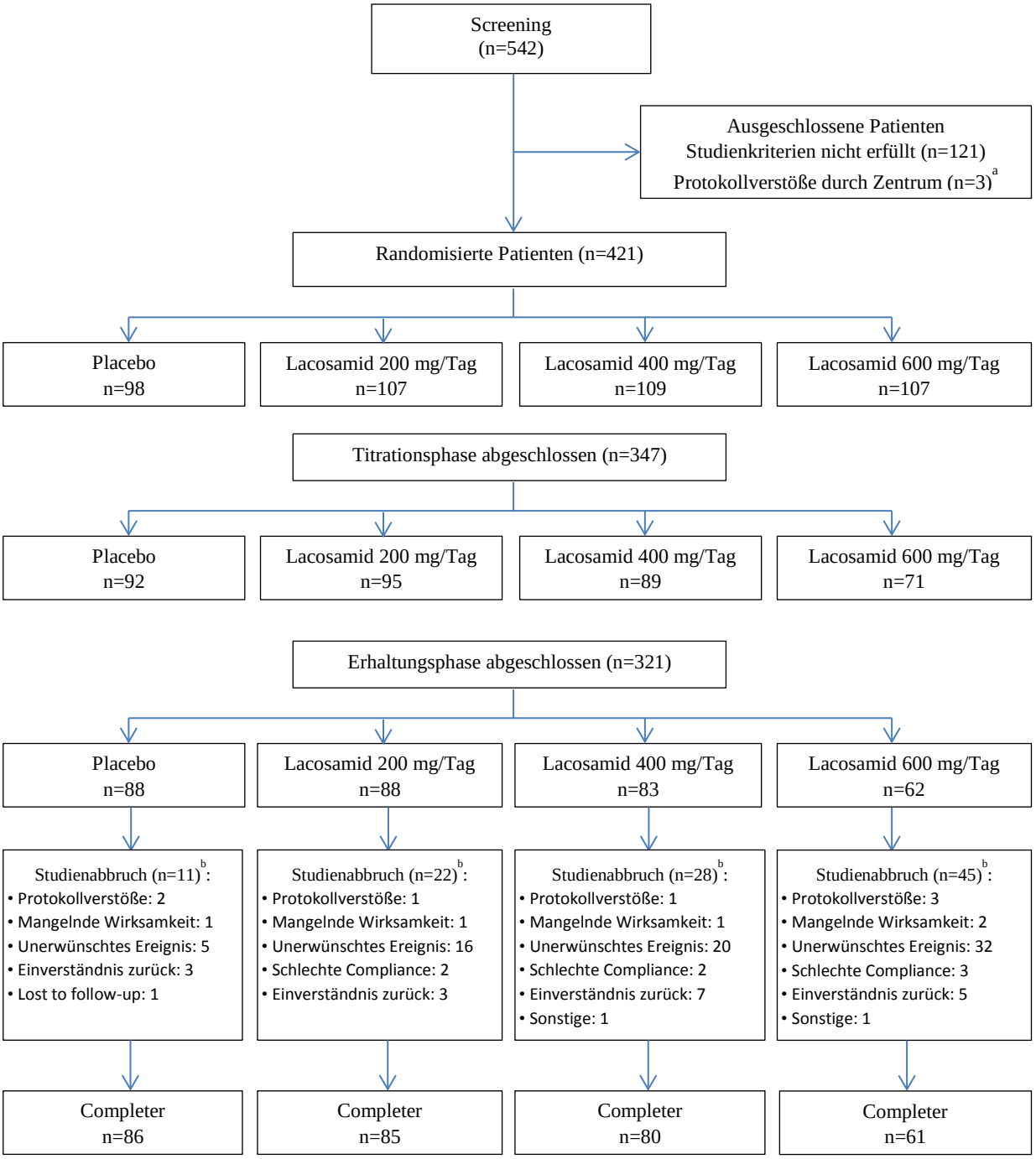
Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	- Responder-Rate: entspricht mindestens 50%ige Abnahme der Anfallsfrequenz (Baseline vs. Erhaltungsphase) **Sekundäre Zielkriterien:** - Prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz - Anteil anfallsfreie Patienten - Anteil anfallsfreier Tage - Clinical Global Impression of Change (CGIC) Score - Quality of Life in Epilepsy Questionnaire Score (QOLIE-31)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den Studienergebnissen der Pilotstudie FRC-01-201 und anderer klinischer Studien, die kürzlich zugelassene Antikonvulsiva verwendeten, wurde eine Effektstärke von etwa 0,4 für die primäre Variable angenommen. Diese Effektstärke wurde auf den log-transformierten Daten mit einer Differenz gegenüber Placebo von -0,21 und einer Standardabweichung von 0,45 berechnet. Der Unterschied von -0,21 ist, nach Anwendung der Exponentialfunktion, äquivalent zu einer etwa 19%igen Reduktion gegenüber Placebo. Es waren 100 Patienten pro Behandlungsarm (400 Patienten insgesamt) nötig, um auf dem Niveau von 5% einen signifikanten Unterschied zwischen Lacosamid und Placebo in der Veränderung der Anfallshäufigkeit mit einer Power von 90% zu erkennen. Es wurde geschätzt 486 Patienten registrieren zu müssen, um bei einer Abbruchrate (vor Beginn der Titrationsphase) von 11% noch 432 Patienten für die Randomisierung zur Verfügung zu haben, so dass nach weiter anzunehmendem Ausschluss von 7% aus dem Full Analysis Set schließlich 400 Patienten in die Auswertung der primären Analyse eingehen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung eines zentralen Randomisierungszentrums und eines Interactive Voice Response System (IVRS, QTONE™; zentraler Randomisierungsanruf).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung über das IVRS gewährleistete eine ausgeglichene

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierung der Probanden im Verhältnis 1:1:1:1 zur 3. Visite, und die geeignete Handhabung des Medikaments an allen Zentren während der gesamten Studie. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Land.
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	Durch eine zentrale Randomisierung (IVRS, QTONE™) wurde jedem Patienten eine 5-stellige Randomisierungsnummer beginnend mit "8" (z. B., 80001) zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde zentral durch Quintiles Biostatistics mit einem Pseudozufallsgenerator erstellt.
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?	d) ja e) ja f) ja Durchgehend doppelblinde Durchführung, Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Filmtabletten zu Placebo und Lacosamid sowie deren Verpackungen waren identisch in Form, Größe und Farbe, womit die Voraussetzungen für ein doppelblindes Design gegeben waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse „Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tagen“ 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 geschlossenen Testprozedur, weshalb keine Adjustierung des Fehlers 1. Art für das Testen

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		der beiden primären Endpunkte nötig war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden deskriptive Statistiken pro Subgruppe präsentiert. Außerdem wurde ein ANCOVA-Modell mit Termen für die Subgruppen und Interaktionsterme für Behandlung × Subgruppe hinzugefügt und ein Test auf Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppe durchgeführt. Die einbezogenen Subgruppen waren: Geschlecht, VNS Behandlung (ja/nein), Region, Anzahl begleitender Antikonvulsiva (1/2), Anzahl vorbehandelter Antikonvulsiva (1-3, 4-6, 7+), ausgewählte begleitende Antikonvulsiva oder Antikonvulsiva-Klassen (ja/nein), Vorliegen einfacher fokaler Anfälle zu Baseline (ja/nein), Vorliegen komplexer fokaler Anfälle zu Baseline (ja/nein), randomisierte Dosierung pro Körpergewicht in mg/kg. Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen zu einigen der genannten Kategoiren auch für ausgewählte Sicherheitsvariablen durchgeführt.
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	Lacosamid 200 mg/Tag a) n=107 b) n=107 c) n=107 Lacosamid 400 mg/Tag a) n=109 b) n=108 c) n=107 Lacosamid 600 mg/Tag a) n=107 b) n=106 c) n=105 Placebo a) n=98 b) n=97 c) n=96
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient):

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	11. Februar 2002 Studienende (letzte Visite des letzten Patient): 07. Mai 2004 Erstellung des Studienberichts: 09. März 2005
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
[2] nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



[a] Diese drei Patienten wurden in die Analysen des primären Endpunktes sowie der Analyse der unerwünschten Ereignisse eingeschlossen.
[b] Ggf. mehrere Gründe für Studienabbruch pro Patient angegeben.

Abbildung 282: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie SP667

Tabelle 4-255 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SP754

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lacosamid (400 und 600 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo begleitend verabreicht mit 1-3 Antikonvulsiva in Patienten mit oder ohne zusätzliche Vagusnervstimulation, die gegenwärtig unkontrollierte fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung hatten. Sekundäres Ziel war eine potenzielle Dosis-Wirkungs-Beziehung bzgl. Sicherheit und Verträglichkeit und Steady-State-Plasma-Konzentrationen von Lacosamid und Antikonvulsiva-Komedikationen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 29-wöchige Phase-III-Studie in 4 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:2:1 und verschiedenen Dosierungen von Lacosamid.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	relevante länderspezifische Amendments: - Erhöhung der Patientenzahlen von 60 Patienten in der Placebo-Gruppe, 120 Patienten in der 400 mg/Tag-Gruppe und 60 Patienten in der 600 mg/Tag-Gruppe auf 100 Patienten in der Placebo-Gruppe, 200 Patienten in der 400 mg/Tag-Gruppe und 100 Patienten in der 600 mg/Tag-Gruppe (Amendment 1 vom 27. Januar 2005).
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** - Durch IEC/IRB genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. - Männliche und weibliche Patienten von 16 bis 70 Jahren. - Diagnosis einer fokalen Epilepsie mit einfach und/oder komplex-fokalen Anfällen beide mit oder ohne sekundäre Generalisierung entsprechend der ILAE-Klassifikation, unterstützt durch geeignete diagnostische Dokumentation (EEG oder MRI/CT Scan). - Seit mindestens 2 Jahren Anfälle trotz Therapie mit mindestens 2 Antikonvulsiva. - 8 Wochen vor Beginn der Baseline-Phase durchschnittlich mindestens 4 fokale

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anfälle pro 28 Tage und dabei keine anfallsfreie Periode länger als 21 Tage. - Stabile Dosis von 1 oder 3 Antikonvulsiva mit oder ohne Vagus-Nerv-Stimulation in den letzten 4 Wochen vor und während der Baseline-Phase. **Ausschlusskriterien:** - Studienteilnahme in den letzten 2 Monaten oder vorherige Einnahme von Lacosamid (z. B. in Studie) - 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. - Schwangerschaft/Stillen/gebärfähiges Alter ohne medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode - Eingeschränkte Leberfunktion: Werte bezüglich Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase oder Bilirubin, die die obere Grenze des Sollwertbereichs um mehr als das 2-fache übersteigen oder Kreatininclearance <50mL/min, bei Visit 1. - Diastolischer Blutdruck nach 3-minütigem Sitzen <50mm Hg oder >105 mm Hg; Ruhepuls <50/min oder >110/min - Bestätigte Auffälligkeit im EKG einschließlich verlängertem QT-Intervall (≤450 msec bei Männern und ≥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 oder eines Status Epilepticus in den letzten 12 Monaten - Begleitende oder vorherige Therapie mit Felbamat in den letzten 6 Monaten oder begleitende Behandlung mit Vigabatrin - Progressive strukturelle Läsion im zentralen Nervensystem oder eine progressive Enzephalopathie

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Klinisch signifikante Erkrankung, Krankheitsbild oder kurz zurückliegende chronische Einnahme von nicht-Antikonvulsiva, die mit der Absorption, Verteilung, Metabolismus oder Exkretion 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	Administration und Monitoring durch Scirex, Inc 72 Studienzentren in USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	3 Behandlungsarme mit Placebo bzw. 2 verschiedenen Dosierungen von Lacosamid (400 mg/Tag oder 600 mg/Tag); Einnahme oral 2x täglich. Nach der 8-wöchigen Baseline-Phase betrug für Patienten in der Dosisgruppe Lacosamid 600 mg/Tag in der ersten Woche der 6-wöchigen Auftitrationsphase die Dosis 100 mg/Tag (2x50 mg/Tag), welche bis zum Erreichen der Zieldosis von 600 bzw. 400 mg/Tag wöchentlich um 100 mg/Tag (2x50 mg/Tag) gesteigert wurde. Bei nicht tolerierten Nebenwirkungen konnte am Ende der Auftitrationsphase einmalig die Zieldosis um 100 mg/Tag reduziert werden; bei einer weiter anhaltenden Unverträglichkeit musste die Studie abgebrochen werden. In der nachfolgenden 12-wöchigen Erhaltungsphase mussten sowohl die Dosierungen der Prüfmedikation als auch der Basismedikation stabil gehalten werden. Nach 12 Wochen Erhaltungsphase wurden die Patienten entweder in einer 2-wöchigen Konversionsphase auf eine Dosis von 200 mg/Tag Lacosamid neu eingestellt oder die Studienmedikation über 3 Wochen ausgeschlichen.
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	**Primäres Zielkriterium:** - Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tagen (Baseline vs. Erhaltungsphase) - 50%-Responder-Rate: entspricht einer mindestens 50%igen Abnahme der Anfallsfrequenz (Baseline vs.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhaltungsphase) **Sekundäre Zielkriterien:** - Prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz innerhalb von 28 Tagen (Baseline vs. Erhaltungsphase) - 75%-Responder -Rate (Erhaltungsphase vs. Baseline) - Anteil anfallsfreie Patienten über die Erhaltungsphase hinaus - Anteil anfallsfreier Tage in der Erhaltungsphase - Änderung der Anfallsfrequenz und der 50%-Responder-Rate differenziert nach Anfallstypen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	FDA Sektion: - <u>LCM 400 mg/Tag vs. Placebo:</u> Eine angenommene Effektstärke von 0,434 wurde auf den log-transformierten Daten mit einer Differenz gegenüber Placebo von -0,334 und einer Standardabweichung von 0,77 berechnet. Der Unterschied von -0,334 ist, nach Anwendung der Exponentialfunktion, äquivalent zu einer etwa 28%igen Reduktion gegenüber Placebo. Es waren 100 Patienten im Placebo-Arm und 200 Patienten im Behandlungsarm LCM 400 mg/Tag nötig, um auf dem Niveau von 5% einen signifikanten Unterschied zwischen Lacosamid und Placebo in der Veränderung der Anfallshäufigkeit mit einer Power von 94% zu erkennen. - <u>LCM 600 mg/Tag vs. Placebo:</u> Eine angenommene Effektstärke von 0,375 wurde auf den log-transformierten Daten mit einer Differenz gegenüber Placebo von -0,240 und einer Standardabweichung von 0,64 berechnet. Der Unterschied von -0,240 ist, nach Anwendung der Exponentialfunktion, äquivalent zu einer etwa 21%igen Reduktion gegenüber Placebo. Es waren jeweils 100 Patienten im Placebo-Arm und im Behandlungsarm LCM 600 mg/Tag nötig, um auf dem Niveau von 5% einen signifikanten Unterschied zwischen Lacosamid und Placebo in der Veränderung der Anfallshäufigkeit mit einer Power von 75% zu erkennen. Falls ein Wert für die Differenz gegenüber Placebo von -0,240 beobachtet wurde,

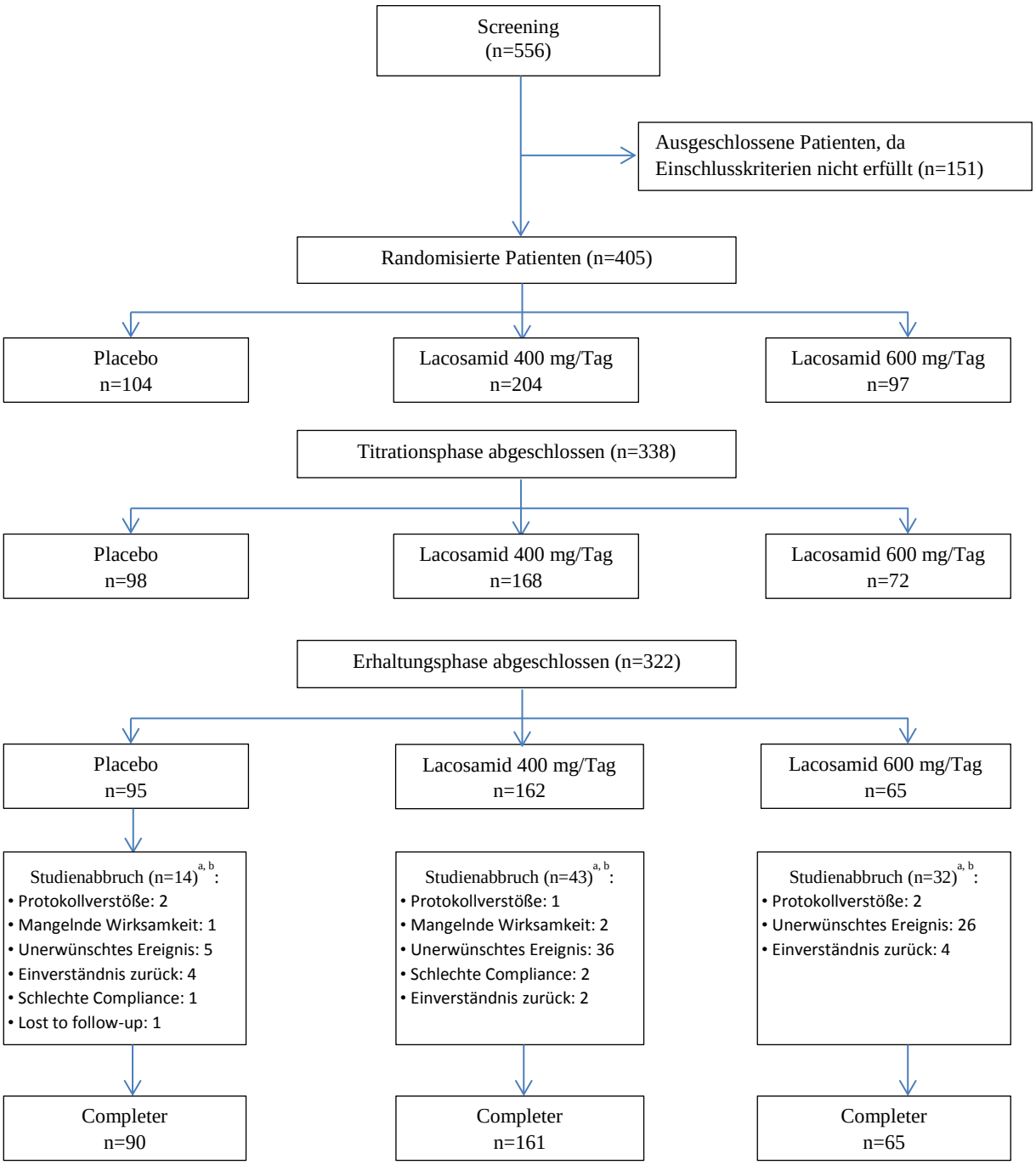
Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		würde mit dieser Fallzahl eine Power von 90% erwartet werden. Europäische Sektion: - LCM 400 mg/Tag vs. Placebo: Bei einer Fallzahl von 100 Patienten und angenommener Ansprechrate von 22% im Placebo-Arm sowie einer Fallzahl von 200 Patienten und angenommener Ansprechrate von 41% im Behandlungsarm LCM 400 mg/Tag entdeckt ein 2-seitiger stetigkeitskorrigierter X^2-Test mit Signifikanzniveau von 5% einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Power von 90%. - LCM 600 mg/Tag vs. Placebo: Bei einer Fallzahl von 100 Patienten und angenommener Ansprechrate von 22% im Placebo-Arm sowie einer Fallzahl von 100 Patienten und angenommener Ansprechrate von 38% im Behandlungsarm LCM 600 mg/Tag entdeckt ein 2-seitiger stetigkeitskorrigierter X^2-Test mit Signifikanzniveau von 5% einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Power von 64%. Sollte im Behandlungsarm LCM 600 mg/Tag eine Ansprechrate von 44% beobachtet werden, kann - bei o.g. Fallzahl und Ansprechrate von 22% im Placebo-Arm - eine Power von 90% erwartet werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	1:2:1-Randomisierung (Placebo: 400 mg/Tag: 600 mg/Tag)
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung eines zentralen Randomisierungszentrums und eines Interactive Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung über das IVRS gewährleistete eine ausgeglichene Randomisierung der Probanden im Verhältnis 1:2:1 zur 3. Visite, und die geeignete Handhabung des Medikaments an allen Zentren während der gesamten Studie.
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	Durch eine zentrale Randomisierung (IVRS) wurde jedem Patienten eine Randomisierungsnummer beginnend mit "8" zugeteilt.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
	gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Für die Registrierung eines Patienten (zu Visite 3) kontaktiert der Prüfarzt das IVRS und identifiziert den Patienten durch Angabe der Patienteninitialen, Patientennummer und Geburtsdatum. Nachdem der Prüfarzt überprüft hat, ob der Patient alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt, sowie der Einverständniserklärung zugestimmt hat erhält er vom IVRS eine durch einen Pseudozufallsgenerator erstellte Randomisierungsnummer für den Patienten, die in das CRF eingetragen wird.
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?	a) ja b) ja c) ja Durchgehend doppelblinde Durchführung, Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Filmtabletten zu Placebo und Lacosamid sowie deren Verpackungen waren in identisch in Form, Größe und Farbe, womit die Voraussetzungen für eine doppelblindes Design gegeben waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse „Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tagen“ in der Erhaltungsphase im Vergleich zu Baseline wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Effekten für die Behandlungsgruppe und für gruppierte Zentren 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 gruppierte Zentren untersucht. Das Testen der Hypothesen folgte einer geschlossenen Testprozedur, weshalb keine Adjustierung des Fehlers 1. Art für das Testen der beiden primären Endpunkte nötig war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und	**Subgruppenanalysen:**

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
	adjustierte Analysen	Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden deskriptive Statistiken pro Subgruppe präsentiert. Außerdem wurde ein ANCOVA-Modell mit Termen für die Subgruppen und Interaktionsterme für Behandlung × Subgruppe hinzugefügt und ein Test auf Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppe durchgeführt. Die einbezogenen Subgruppen waren: Geschlecht, VNS Behandlung (ja/nein), gruppierte Zentren, Anzahl begleitender Antikonvulsiva (1/2/3), Anzahl vorbehandelter Antikonvulsiva (1-3, 4-6, 7+), ausgewählte begleitende Antikonvulsiva oder Antikonvulsiva-Klassen (ja/nein), Vorliegen einfacher fokaler Anfälle zu Baseline (ja/nein), Vorliegen komplexer fokaler Anfälle zu Baseline (ja/nein), randomisierte Dosierung pro Körpergewicht in mg/kg. Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen zu einigen der genannten Kategorien auch für ausgewählte Sicherheitsvariablen durchgeführt.
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	Lacosamid 400 mg/Tag a) n=204 b) n=204 c) n=201 Lacosamid 600 mg/Tag a) n=97 b) n=97 c) n=97 Placebo a) n=104 b) n=104 c) n=104
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 18. März 2004 Studienende (letzte Visite des letzten Patient): 16. August 2006 Erstellung des Studienberichts: 13. März 2007

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
[2] nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



[a] Ggf. mehrere Gründe für Studienabbruch pro Patient angegeben.
[b] Studienabbruch nach Titrationsphase oder Erhaltungsphase.

Abbildung 283: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie SP754

Tabelle 4-256 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SP755

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lacosamid (200 und 400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo begleitend verabreicht mit 1-3 Antikonvulsiva in Patienten mit oder ohne zusätzliche Vagusnervstimulation, die gegenwärtig unkontrollierte fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung hatten. Sekundäres Ziel war eine potenzielle Dosis-Wirkungs-Beziehung bzgl. Sicherheit und Verträglichkeit und Steady-State-Plasma-Konzentrationen von Lacosamid und Antikonvulsiva-Komedikationen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 26-wöchige Phase-III-Studie in 4 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 und verschiedenen Dosierungen von Lacosamid.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** - Durch IEC/IRB genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. - Männliche und weibliche Patienten von 16 bis 70 Jahren. - Diagnosis einer fokalen Epilepsie mit einfach und/oder komplex-fokalen Anfällen beide mit oder ohne sekundäre Generalisierung entsprechend der ILAE-Klassifikation, unterstützt durch geeignete diagnostische Dokumentation (EEG oder MRI/CT Scan). - Seit mindestens 2 Jahren Anfälle trotz Therapie mit mindestens 2 Antikonvulsiva. - 8 Wochen vor Beginn der Baseline-Phase durchschnittlich mindestens 4 fokale Anfälle pro 28 Tage und dabei keine anfallsfreie Periode länger als 21 Tage. - Stabile Dosis von 1 oder 3 Antikonvulsiva mit oder ohne Vagus-Nerv-Stimulation in den letzten 4 Wochen vor und während der Baseline-Phase.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien: - Studienteilnahme in den letzten 2 Monaten oder vorherige Einnahme von Lacosamid (z. B. in Studie) - 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. - Schwangerschaft/Stillen/gebärfähiges Alter ohne medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode - Eingeschränkte Leberfunktion: Werte bezüglich Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase oder Bilirubin, die die obere Grenze des Sollwertbereichs um mehr als das 2-fache übersteigen oder Kreatininclearance <50mL/min bei Visite 1 - Diastolischer Blutdruck nach 3-minütigem Sitzen <50mm Hg oder >105 mm Hg; Ruhepuls <50/min oder >110/min - Bestätigte Auffälligkeit im EKG einschließlich verlängertem QT-Intervall (≤450 msec bei Männern und ≥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 oder eines Status Epilepticus in den letzten 12 Monaten - Begleitende oder vorherige Therapie mit Felbamat in den letzten 6 Monaten oder begleitende Behandlung mit Vigabatrin - Progressive strukturelle Läsion im zentralen Nervensystem oder eine progressive Enzephalopathie - Klinisch signifikante Erkrankung, Krankheitsbild oder kurz zurückliegende chronische Einnahme von nicht-Antikonvulsiva, die mit der Absorption, Verteilung, Metabolismus oder Exkretion interagieren könnte. - Regelmäßige Einnahme eines der folgenden Medikamente, die das ZNS beeinflussen: Neuroleptika,

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Monoaminoxidase (MAO) Hemmer, Barbiturate (außer als begleitende antikonvulsive Medikation) oder Anästhetika in den 4 Wochen vor Studieneinschluss
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Administration und Monitoring durch PAREXEL International GmbH 75 Studienzentren in 12 Ländern in Europa und Russland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	3 Behandlungsarme mit Placebo bzw. 2 verschiedenen Dosierungen von Lacosamid (200 mg/Tag oder 400 mg/Tag); Einnahme oral 2xtäglich. Nach der 8-wöchigen Baseline-Phase betrug für Patienten in der Dosisgruppe Lacosamid 400 mg/Tag in der ersten Woche der 8-wöchigen Auftitrationsphase die Dosis 100 mg/Tag (2x50 mg/Tag), welche bis zum Erreichen der Zieldosis von 400 mg/Tag wöchentlich um 100 mg/Tag (2x50 mg/Tag) gesteigert wurde. Patienten in der Dosisgruppe Lacosamid 200 mg/Tag erhielten in den ersten beiden Wochen zunächst Placebo, ehe ebenfalls wöchentlich um 100 mg/Tag (2x50 mg/Tag) auftitriert wurden. Bei nicht tolerierten Nebenwirkungen konnte am Ende der Auftitrationsphase einmalig die Zieldosis um 100 mg/Tag reduziert werden; bei einer weiter anhaltenden Unverträglichkeit musste die Studie abgebrochen werden. In der nachfolgenden 12-wöchigen Erhaltungsphase mussten sowohl die Dosierungen der Prüfmedikation als auch der Basismedikation stabil gehalten werden. Nach 12 Wochen Erhaltungsphase wurden entweder in einer 2-wöchigen Konversionsphase die Patienten auf eine Dosis von 200 mg/Tag Lacosamid neu eingestellt oder die Studienmedikation über 2 Wochen ausgeschlichen.
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	**Primäres Zielkriterium:** - Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tagen (Baseline vs. Erhaltungsphase) - 50%-Responder-Rate: entspricht einer mindestens 50%igen Abnahme der Anfallsfrequenz (Baseline vs. Erhaltungsphase) **Sekundäre Zielkriterien:** - Prozentuale Änderung der

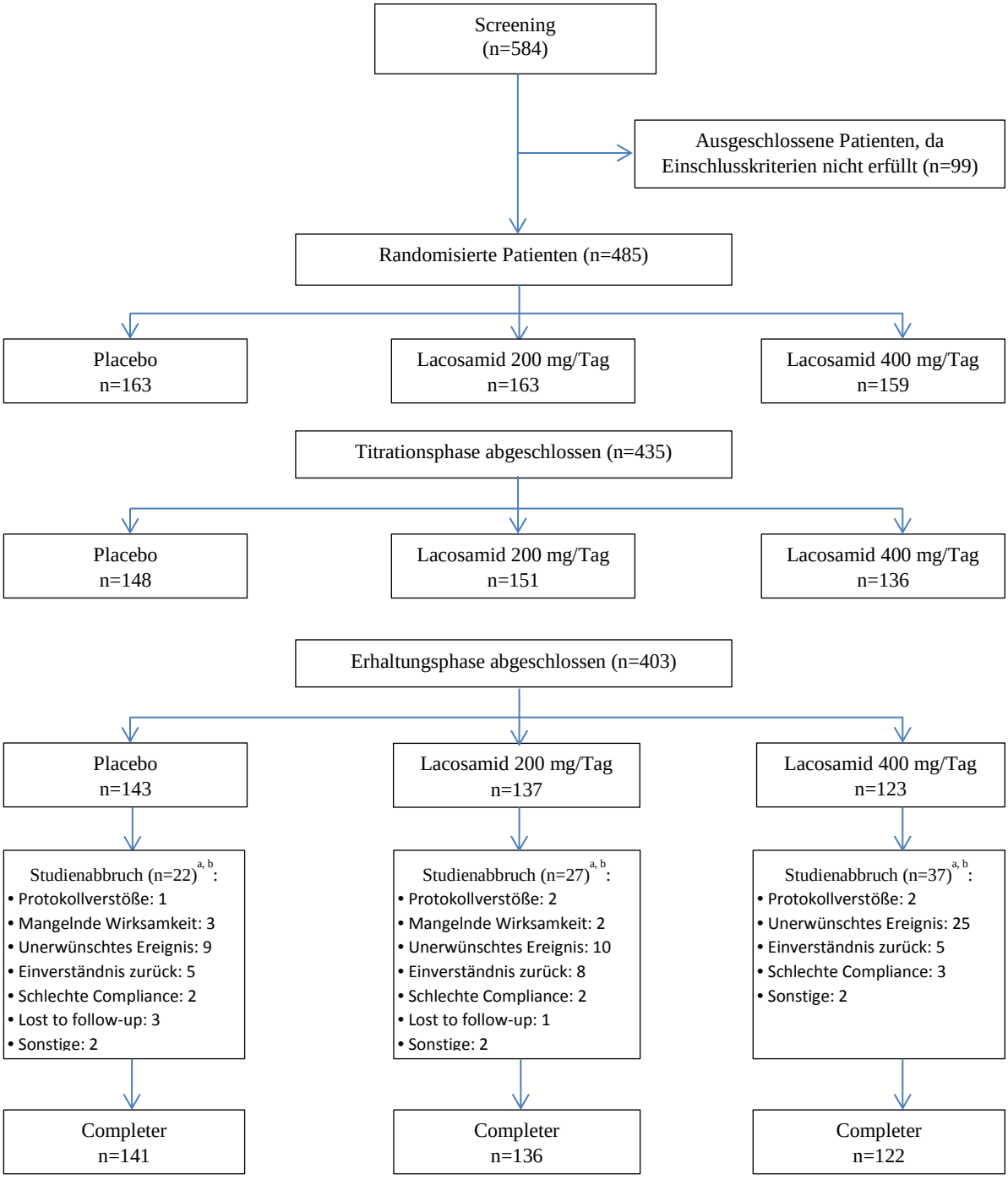
Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anfallsfrequenz innerhalb von 28 Tagen (Baseline vs. Erhaltungsphase) - Anteil anfallsfreie Patienten über die Erhaltungsphase hinaus - Anteil anfallsfreier Tage in der Erhaltungsphase
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	FDA Sektion: - Eine angenommene Effektstärke von 0,371 wurde auf den log-transformierten Daten mit einer Differenz gegenüber Placebo von -0,286 und einer Standardabweichung von 0,77 berechnet. Der Unterschied von -0,286 ist, nach Anwendung der Exponentialfunktion, äquivalent zu einer etwa 25%igen Reduktion gegenüber Placebo. Es waren jeweils 154 Patienten im Placebo-Arm und im Behandlungsarm LCM 400 mg/Tag nötig, um auf dem Niveau von 5% einen signifikanten Unterschied zwischen Lacosamid und Placebo in der Veränderung der Anfallshäufigkeit mit einer Power von 90% zu erkennen. Europäische Sektion: - Bei einer Fallzahl von 154 Patienten und angenommener Ansprechrate von 24% im Placebo-Arm sowie einer Fallzahl von 154 Patienten und angenommener Ansprechrate von 39,5% im Behandlungsarm LCM 400 mg/Tag entdeckt ein 2-seitiger stetigkeitskorrigierter X^2-Test mit Signifikanzniveau von 5% einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Power von 80%. Sollte im Behandlungsarm LCM 400 mg/Tag eine Ansprechrate von 42% beobachtet werden, kann - bei o.g. Fallzahl und Ansprechrate von 24% im Placebo-Arm - eine Power von 90% erwartet werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	1:1:1-Randomisierung (Placebo: 200 mg/Tag: 400 mg/Tag)
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung eines zentralen Randomisierungszentrums und eines Interactive Voice Response System (IVRS).

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung über das IVRS gewährleistete eine ausgeglichene Randomisierung der Probanden im Verhältnis 1:1:1 zur 3. Visite, und die geeignete Handhabung des Medikaments an allen Zentren während der gesamten Studie.
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	Durch eine zentrale Randomisierung (IVRS) wurde jedem Patienten eine Randomisierungsnummer beginnend mit "8" zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Für die Registrierung eines Patienten (zu Visite 3) kontaktiert der Prüfarzt das IVRS und identifiziert den Patienten durch Angabe der Patienteninitialen, Patientennummer und Geburtsdatum. Nachdem der Prüfarzt überprüft hat, ob der Patient alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt, sowie der Einverständniserklärung zugestimmt hat erhält er vom IVRS eine durch einen Pseudozufallsgenerator erstellte Randomisierungsnummer für den Patienten, die in das CRF eingetragen wird.
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?	a) ja b) ja c) ja Durchgehend doppelblinde Durchführung, Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Filmtabletten zu Placebo und Lacosamid sowie deren Verpackungen waren in identisch in Form, Größe und Farbe, womit die Voraussetzungen für eine doppelblindes Design gegeben waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse „Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tagen“ in der Erhaltungsphase im Vergleich zu Baseline wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Effekten für die Behandlungsgruppe und die gruppierte Zentren 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-

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Periode in das Modell aufgenommen. Die 50%-Responder-Raten zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen und Placebo wurden durch logistische Regressionsmodelle mit den Kovariablen Behandlung und gruppierte Zentren untersucht. Das Testen der Hypothesen folgte einer geschlossenen Testprozedur, 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	**Subgruppenanalysen:** Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden deskriptive Statistiken pro Subgruppe präsentiert. Außerdem wurde ein ANCOVA-Modell mit Termen für die Subgruppen und Interaktionsterme für Behandlung × Subgruppe hinzugefügt und ein Test auf Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppe durchgeführt. Die einbezogenen Subgruppen waren: Geschlecht, VNS Behandlung (ja/nein), gruppierte Zentren, Anzahl begleitender Antikonvulsiva (1/2/3), Anzahl vorbehandelter Antikonvulsiva (1-3, 4-6, 7+), ausgewählte begleitende Antikonvulsiva oder Antikonvulsiva-Klassen (ja/nein), Vorliegen einfacher fokaler Anfälle zu Baseline (ja/nein), Vorliegen komplexer fokaler Anfälle zu Baseline (ja/nein), randomisierte Dosierung pro Körpergewicht in mg/kg. Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen zu einigen der genannten Kategorien auch für ausgewählte Sicherheitsvariablen durchgeführt.
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	Lacosamid 200 mg/Tag a) n=163 b) n=163 c) n=160 Lacosamid 400 mg/Tag a) n=159 b) n=159 c) n=158 Placebo a) n=163 b) n=163 c) n=159

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 07. Juni 2004 Studienende (letzte Visite des letzten Patient): 24. Januar 2006 Erstellung des Studienberichts: 08. September 2006
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
[2] nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



[a] Ggf. mehrere Gründe für Studienabbruch pro Patient angegeben.
[b] Studienabbruch nach Titrationsphase oder Erhaltungsphase.

Abbildung 284: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie SP755

Tabelle 4-257 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EP0008

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Toleranz von Lacosamid (200 oder 400 mg/Tag) begleitend verabreicht mit 1-3 Antikonvulsiva in japanischen und chinesischen Patienten mit oder ohne zusätzliche Vagusnervstimulation, die gegenwärtig unkontrollierte fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung hatten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 27-wöchige Phase-III-Studie in 3 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 und verschiedenen Dosierungen von Lacosamid.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	relevante Amendments vor Einschluss des ersten Patienten: - Zeitliche Begrenzung der Ergebnisse von EKG, CT und MRT vor der Screening-Visite bezüglich der Auswertung wurde den Einschlusskriterien hinzugefügt. - Die Columbia-Suicide-Severity-Rating-Skala (C-SSRS) wurde für jede Visite und jedes Studienzentrum vorgeschrieben. - Der Ausdruck „aktiv“, der in den Ausschlusskriterien bezüglich der Suizidalität verwendet wird, wurde in „gegenwärtig“ geändert, um mit den von C-SSRS genutzten Begrifflichkeiten übereinzustimmen. - relevante Amendments nachdem 36 Patienten randomisiert wurden: - Die Definition von Einschlusskriterium Nr. 6 wurde verdeutlicht, indem nur oral eingenommene und täglich verabreichte begleitende Antikonvulsiva zugelassen wurden und die Einnahme von Benzodiazepinen als Notfallmedikation bis zum Eintritt in die Baseline-Phase akzeptiert war. - Die Definition von Ausschlusskriterium Nr. 20 wurde verdeutlicht, so dass VNS-Implantationsoperationen erlaubt waren. - Suizidale Gedanken und Verhalten sowie klinisch signifikante neurologische Untersuchungsergebnisse durchgehend in der Studienphase wurden als zu

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		berichtende unerwünschte Ereignisse erklärt.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** - Durch IEC/IRB genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. - Patienten mussten als zuverlässig gelten, die Protokollbedingungen, den Zeitplan der Visiten und die Einnahme der Medikamente gemäß Prüfplan einzuhalten. - Männliche und weibliche Patienten von 16 bis 70 Jahren. - Gut charakterisierte lokalisations-bezogene Epilepsie entsprechend der ILAE-Klassifikation, unterstützt durch geeignete diagnostische Dokumentation (EEG oder MRI/CT Scan). - Patienten mussten in den letzten 2 Jahren vor Therapiebeginn fokal-auftretende Anfälle haben trotz der Einnahme von mindestens 2 Antikonvulsiva und durchschnittlich mindestens 4 fokale Anfälle pro 28 Tage mit einer Anfall-freien Phase nicht länger als 21 Tage in der 8-wöchigen Phase vor Eintritt in die Baseline-Phase. - Patienten mussten bei einer stabilen Dosierung von mindestens einem, aber nicht mehr als 3 Antikonvulsiva sein Vagusnervstimulation (VNS) war erlaubt und wurde nicht als Antikonvulsivum gewertet. Nur oral verabreiche und tägliche Einnahmen wurden gestattet. Der VNS musste mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss platziert sein. Dosierungen der Antikonvulsiva und Einstellungen des VNS mussten stabil für mindestens 4 Wochen vor Eintritt in die Baseline-Phase sein. Benzodiazepine als Notfallmedikation waren bis zum Eintritt in die Baseline-Phase akzeptiert. - Minimales Körpergewicht von 40 kg. **Ausschlusskriterien:** - Patienten, die zuvor an dieser Studie teilgenommen haben oder einer Studie mit der Behandlung von Lacosamid zur Verfügung standen. - Patienten, die an einer anderen klinischen Studie mit nicht zugelassenen Medikamenten oder Medizinprodukten innerhalb von 8 Wochen vor Einschluss in die Studie teilgenommen haben oder derzeit daran teilnehmen.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Patienten mit bekannter Alkohol- oder Drogenabhängigkeit innerhalb der letzten 2 Jahre. - Patienten mit jeglicher medizinischer oder psychiatrischer Kondition, die nach Ansicht des Prüfers die Gesundheit des Patienten gefährden würde. - Patienten mit bekannten schweren anaphylaktischen Reaktionen oder ernsten Blutdyskrasien. - Patienten mit akuten oder sub-akuten progressiver Krankheit des zentralen Nervensystems. - Patienten mit einer Krankengeschichte eines Suizidversuchs oder derzeitigen Suizidgedanken innerhalb der letzten 6 Monate, die durch eine positive Antwort auf Fragen 4 und 5 bei dem C-SSRS Screening angedeutet werden. - Patienten mit bekannter Hypersensitivität gegen jegliche Bestandteile der Studienmedikation. - Schwangere, stillende oder sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter, die keine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode benutzen. - Patienten mit Werten bezüglich Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat Aminotransferase (AST) oder gesamt Bilirubin-Level die die obere Grenze des Sollwertbereichs (ULN) um mehr als das doppelte oder alkalische Phosphatase Level mehr als das 3-fache ULN übersteigen. - Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion; Kreatinin-Clearance <30 ml/min bei Visite 1. - Patienten mit Tachyarrhythmie-Bradykardie-Syndrom ohne Schrittmacher oder zweiter oder dritter Grad eines Vorhofkammerblocks oder andere klinisch signifikante EKG-Unregelmäßigkeiten. - Patienten mit bekannter Natrium Ionenkanalerkrankung, wie Brugada Syndrom. - Patienten hatten bereits einen Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten. - Patient hat New York Heart Association Klasse III oder IV Herzinsuffizienz. - Patienten mit Krankengeschichte und Gegenwart bekannter Pseudo-Anfälle, Konversionsstörung oder anderen nicht-epileptischen Ereignissen, die mit Anfällen verwechselt werden könnten. - Patienten mit gebündelten Anfällen in

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		den letzten 8 Wochen vor Visite 1. - Patienten mit Krankengeschichte mit primär generalisierten Anfällen. - Patienten mit einer Krankengeschichte eines Status epilepticus während der letzten 12 Monate vor der 1. Visite. - Patienten, die innerhalb 2 Jahre vor der ersten Visite eine Operation wegen Epilepsie hatten (ausgenommen VNS Implantation). - Patienten unter derzeitiger oder bis 6 Monate zurückliegender Behandlung mit Felbamat (FBM). - Patienten unter Behandlung von Vigabatrin (VGB) in den zurückliegenden 6 Monaten. - Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor der Baseline-Phase eine ketogene Diät machten. - Patienten mit medizinischem Zustand, der erwartungsgemäß Einfluss auf die Medikamentenaufnahme, -verteilung, den Metabolismus oder die Ausscheidung hat. - Patienten, die regelmäßig innerhalb 4 Wochen vor Visite 1 eine der folgenden Medikamente zur Beeinflussung des zentralen Nervensystems eingenommen haben: Antischizophrene Mittel, Psychostimulanzien, Monoaminoxidase (MAO) Inhibitoren, Barbiturate (ausgenommen solche als begleitende krampflösende Mittel), Betäubungsmittel, Kaliumbromid, Natriumbromid, Calciumbromid, Pregabalin oder pflanzliche Medikamente, die für Epilepsie zugelassen sind.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Administration UCB Pharma SA and UCB Japan Co. Ltd. und Monitoring durch PAREXEL China Co., Ltd. (China) und PAREXEL International Inc. (Japan). 72 Studienzentren in 2 Ländern (China und Japan)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach einer 8-wöchigen Baseline-Phase, gingen die Patienten in die 4-wöchige Auftitrationsphase über (Visite 3) und erhielten, wenn sie die Auswahlkriterien erfüllten, entweder Placebo oder 100 mg/Tag Lacosamid (LCM). Die Studienmedikation wurde 2x täglich oral verabreicht. Patienten, die für 200 mg/Tag LCM randomisiert waren, erhielten 100 mg/Tag LCM in der ersten Woche und 200 mg/Tag LCM für die restlichen 3 Wochen der Auftitrationsphase. Bei Patienten, die für 400 mg/Tag LCM

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		randomisiert wurden, wurde die Dosis um 100 mg/Tag pro Woche erhöht bis die 400 mg/Tag Dosierung zu Beginn der vierten Woche erreicht wurde. Eine Rücktitration am Ende der Auftitrationsphase war erlaubt (200 mg/Tag zu 100 mg/Tag LCM; 400 mg/Tag zu 300 mg/Tag LCM) wenn der Patient die randomisierte Zieldosierung nicht tolerieren konnte. Patienten, die LCM zu einem früheren Zeitpunkt während der Auftitrationsphase, oder die die reduzierte Dosis (100 mg/Tag oder 300 mg/Tag) nicht tolerieren konnten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Sobald die Dosis reduziert wurde, konnte sie in der Erhaltungsphase nicht wieder erhöht werden. Patienten, die die Auftitrationsphase abgeschlossen hatten, gingen in eine 12-wöchige Erhaltungsphase über. Bei Übergang der Patienten in eine Anschlussstudie (EP0009) wurde in einer 2-wöchigen Konvertierungsphase die Dosis in einer doppelblinden Methode von der Dosis der Erhaltungsphase auf 200 mg/Tag LCM umgestellt. Bei allen Patienten, die frühzeitig aus der Studie ausstiegen oder die die Studie abschlossen, aber nicht in die EP0009 eintraten, wurde in einer 3-wöchigen Abtitrationsphase die LCM-Dosis in einer doppelblinden Methode reduziert.
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	**Primäres Zielkriterium:** - Bewertung der Wirksamkeit von Lacosamid bei konstanter Verabreichung mit 1 bis 3 begleitenden Antikonvulsiva in Japanischen und Chinesischen Patienten mi oder ohne zusätzliche Vagusnervstimulation, die gegenwärtig unkontrollierte fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung hatten **Sekundäre Zielkriterien**: - Bewertung der Sicherheit und Toleranz von Lacosamid, die Dosis-Wirkungs-Beziehung der Wirkung und Sicherheit von LCM und die steady-state Plasmakonzentration von LCM. Erhebungszeitpunkte: - zu Beginn, in der Mitte und am Ende der 8-wöchigen Baseline-Phase (Visiten 1-3); in der zweiten und vierten Woche der Auftitrationsphase (Visiten 4 und 5); alle 4 Wochen während der 12-wöchigen Erhaltungsphase (Visiten 6-8); eine

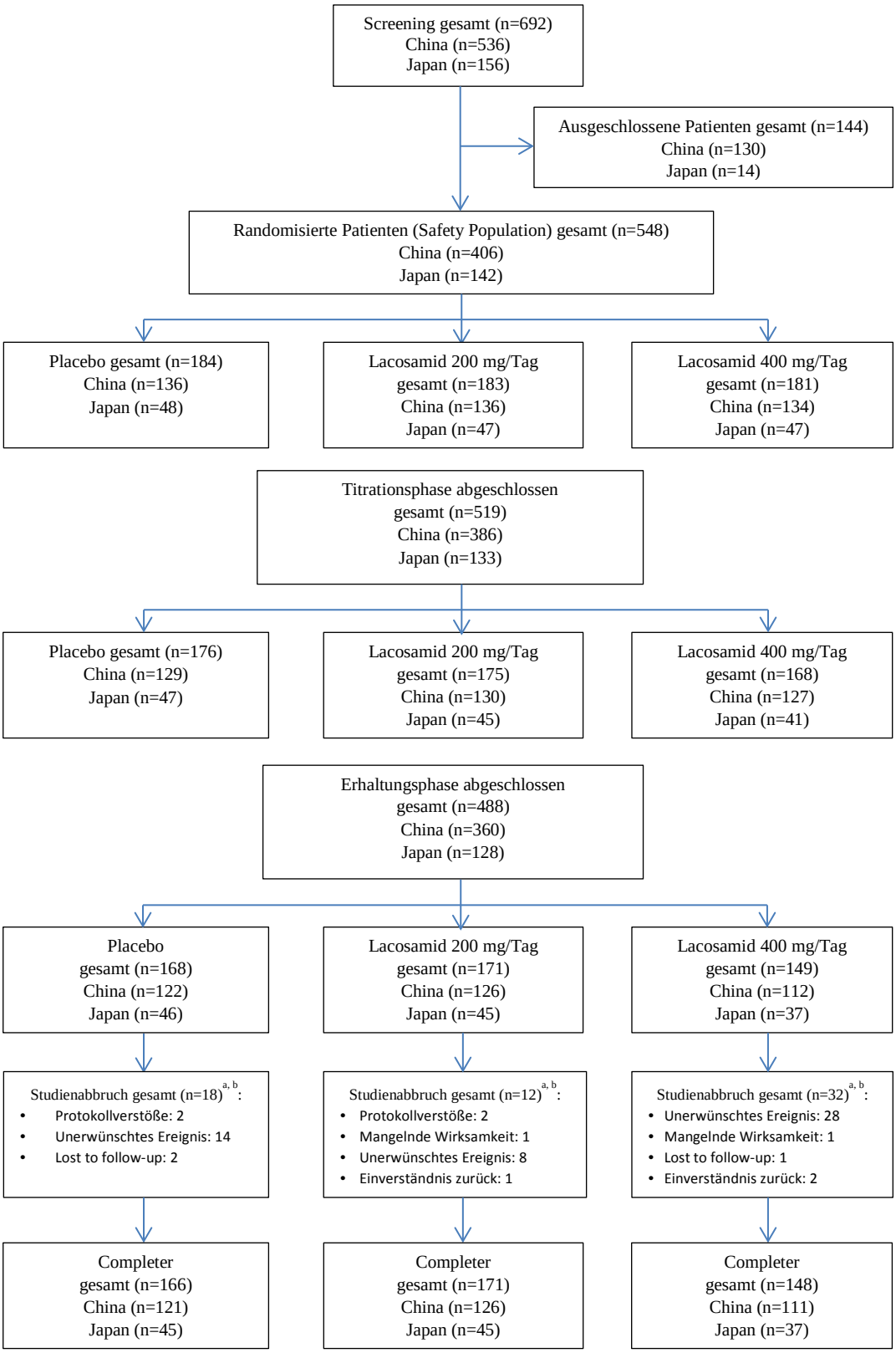
Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		abschließende Sicherheitsvisite am Ende der 2-wöchigen Konvertierungsphase oder am Ende der 3-wöchigen Abtitratonsphase (Visite 9).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den Studienergebnissen von SP667, SP754 und SP755 wurde eine angenommene Effektstärke von 0,371 auf den log-transformierten Daten mit einer Differenz gegenüber Placebo von -0,286 und einer Standardabweichung von 0,77 berechnet. Der Unterschied von -0,286 ist, nach Anwendung der Exponentialfunktion, äquivalent zu einer etwa 25%igen Reduktion gegenüber Placebo. Es waren jeweils 180 Patienten im Placebo-Arm und im Behandlungsarm LCM 400 mg/Tag nötig, um auf dem Niveau von 5% einen signifikanten Unterschied zwischen Lacosamid und Placebo in der Veränderung der Anfallshäufigkeit mit einer Power von 93% zu erkennen. Mit der Annahme von 20% Screening-Fehlern wurden ungefähr 676 Patienten ins Screening eingeschlossen, 507 Patienten in China und 169 Patienten in Japan.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung eines zentralen Randomisierungsanrufs mittels Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) durch PAREXEL Informatics.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die Gruppen Placebo, LCM 200 mg/Tag und LCM 400 mg/Tag randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Land (Japan oder China).
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	Um einen Patienten zu randomisieren (Visite 3) kontaktierte der Prüfer oder Beauftragte das IVRS/IWRS und stellte kurz Details über den zu randomisierenden Patienten zur Verfügung. Das IVRS/IWRS informierte automatisch den Prüfer oder Beauftragten über die Patienten-Randomisierungsnummer. Das IVRS/IWRS wies die Kit-Nummer den Patienten zu, basierend auf den Patientennummern während des Studienverlaufs.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Alle Details bezüglich Patientenbehandlungen (Gruppierung und Dosis) wird von dem interaktiven Sprach- oder Webantwortsystem (IVRS/IWRS) zugewiesen und unterhalten. Das zentralisierte IVRS/IWRS wird genutzt um geeignete Patienten einem Behandlungsarm zuzuweisen, basierend auf einem vorgegebenen Randomisierungs- und/oder Packungsplan. Das IVRS/IWRS wird individuelle Zuweisungen für die Patientenkits mit Studienmedikamenten entsprechend des Visitenplans generieren. Um einen Patienten einzuschließen (Visite 1), musste der Prüfarzt oder Beauftragte das IVRS/IWRS kontaktieren und stellte kurz Details über den zu randomisierenden Patienten zur Verfügung. Jeder Patient erhielt eine 5-stellige Nummer, die ihm bei Screening zugewiesen wurde und die als Identifikation des Patienten während der Studie diente.
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?	a) ja b) ja c) ja Durchgehend doppelblinde Durchführung, Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Lacosamid wurde als Filmtabletten mit sofortiger Freigabe in den Stärken 50 mg (pink) und 100 mg (dunkelgelb) geliefert. Placebo wurde als Filmtabletten in passender Größe und Farbe bereitgestellt. So waren weder der Prüfarzt noch der Patient in der Lage, zu unterscheiden, ob Patienten Lacosamid oder Placebo erhielten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Die primäre Wirksamkeitsvariable war der Unterschied in der fokal auftretenden Anfallsfrequenz pro 28 Tage von der Baseline- bis zur Erhaltungsphase. Die Kalkulation war: Fokal auftretende Anfallsfrequenz ist gleich die Anzahl der fokal auftretenden Anfälle über ein spezifisches Zeitintervall mal 28 geteilt durch die Anzahl der Tage in dem Intervall mit verfügbaren Tagebuchdaten. Die primäre Wirksamkeitsvariable wurde mit einem ANCOVA-Modell evaluiert mit Faktor für Behandlung und Kovariablen Land und log-transformierte

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Durchschnittsanfallsfrequenz während der Baseline auf der log-transformierten 28-Tag fokal auftretenden Anfallsfrequenz durch Nutzung der Transformation von ln(X+1), wobei X die 28-Tag Anfallsfrequenz während der Erhaltungsphase war und sich ln auf den natürlichen log bezieht. Die prozentuale Reduktion gegenüber Placebo wurde durch 100*(1–exp [LSMTRT-LSMPBO]) geschätzt (LSM ist die Methode der Kleinsten Quadrate), wobei sich „TRT“ auf die „200 mg/Tag LCM-Behandlung“ oder „400 mg/Tag LCM-Behandlung“ bezieht und „PBO“ auf Placebo. Die paarweisen Vergleiche von LCM-Behandlungsgruppen gegen Placebo wurden bei einem 2-seitigen 5 % Signifikanzlevel durchgeführt. **Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:** Weitere Informationen bei ≥50% Erfolgsquote von Baseline zu Erhaltungsphase, prozentuale Änderung in der Anfallsfrequenz von Baseline zu Erhaltungsphase und Änderungen in Anfallsfrequenz von Baseline zu Behandlungsphase dienten als sekundäre Endpunkte. Die prozentuale Änderung in der fokal auftretende Anfallsfrequenz pro 28 Tage wurde mit folgender Formel kalkuliert: Prozentuale Änderung ist gleich die Differenz der Anfallsfrequenz pro 28 Tage während der spezifischen Phase und Anfallsfrequenz pro 28 Tage während der Baseline-Phase mal 100 geteilt durch Anfallsfrequenz pro 28 Tage während der Baseline-Phase.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden durchgeführt. Inferentielle Statistiken für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wurden präsentiert, basierend auf der Änderung von der Baseline Anfallsfrequenz pro 28 Tage, ANCOVA-Modell adjustiert für Land und log-transformierte Baseline Anfallsfrequenz und Effekte für Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppe. Die untersuchten Subgruppen waren Geschlecht (männlich, weiblich), Nutzung einer Vagusnervstimulation (ja, nein), Land (China, Japan), Anzahl begleitender Antikonvulsiva (1, 2, 3), vorangegangen genutzte Antikonvulsiva (1, 2, 3, ≥4), Klasse von Antikonvulsiva.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Lacosamid 200 mg/Tag a) n=183 b) n=183 c) n=182 Lacosamid 400 mg/Tag a) n=181 b) n=180 c) n=179 Placebo a) n=184 b) n=184 c) n=183
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 28. September 2012 Studienende (letzte Visite des letzten Patient): 06. August 2014 Erstellung des Studienberichts: 16. Januar 2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
[2] nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



[a] Ggf. mehrere Gründe für Studienabbruch pro Patient angegeben.
[b] Studienabbruch nach Titrationsphase oder Erhaltungsphase.

Abbildung 285: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie EP0008

Studien zu Eslicarbazepin

Tabelle 4-258 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BIA-2093-201 (Elger, 2007)

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Eslicarbazepinacetat (ESL) Begleittherapie für eine Behandlungsdauer von 12 Wochen bei Patienten mit Epilepsie und ≥4 fokalen Anfällen pro Monat trotz der Verwendung von Antikonvulsiva.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** - Erwachsene Frauen und Männer im Alter von 18-65 Jahren - Mindestens 4 fokale Anfälle pro Monat trotz Verwendung von 1-2 der folgenden Antikonvulsiva: Phenytoin, Valproinsäure, Primidon, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin, Topiramat und Clonazepam in stabiler Dosierung mindestens 2 Monate vor der Randomisierung **Ausschlusskriterien:** - Vagusnervstimulation - Primär generalisierte Epilepsie - schnell fortschreitende neurologische Erkrankung - Status epilepticus (innerhalb der letzten 3 Monate) - Anfälle ohne epileptische Ursache - Eingeschränkte Geschäftsfähigkeit und Unfähigkeit den Studienanweisungen zu folgen - Schwere psychiatrische Störungen - Gleichzeitige Therapie mit Monoaminooxidase-Hemmer oder Kalziumkanalblocker

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Verwendung von Carbamazepin oder Oxcarbazepin innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung - Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Carbamazepin oder Oxcarbazepin, oder chemisch verwandte Stoffe - Missbrauch von Alkohol, Drogen oder Medikamenten - Historie an relevanten, unkontrollierten medizinischen Störungen - Atrioventrikuläre Blockade 2. oder 3. Grades, welche nicht mit einem Herzschrittmacher korrigiert wurde - Anomalien von Natrium, Leberfunktion und der Leukozytenanzahl - Schwangere und stillende Frauen oder unzureichende Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter - Teilnahme an anderen klinischen Studien innerhalb der letzten 2 Monate
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 19 Zentren in 5 europäischen Ländern (Kroatien, Tschechische Republik, Deutschland, Litauen und Polen).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Behandlungsphase:** Arm A (Placebo): - Placebo 1x täglich Arm B (ESL QD): - Woche 1-4: ESL 400 mg 1x täglich - Woche 5-8: ESL 800 mg 1x täglich - Woche 9-12: ESL 1200 mg 1x täglich Arm C (ESL BID): - Woche 1-4: ESL 200 mg 2x täglich - Woche 5-8: ESL 400 mg 2x täglich - Woche 9-12: ESL 600 mg 2x täglich **Abtitrations- und Dosis-freie Phase** (1+3 Wochen): Arm A (Placebo): - Tag 1-7: Placebo 1x täglich - anschließend keine Medikation Arm B (ESL QD): - Tag 1-4: ESL 800 mg 1x täglich - Tag 5-7: ESL 400 mg 1x täglich

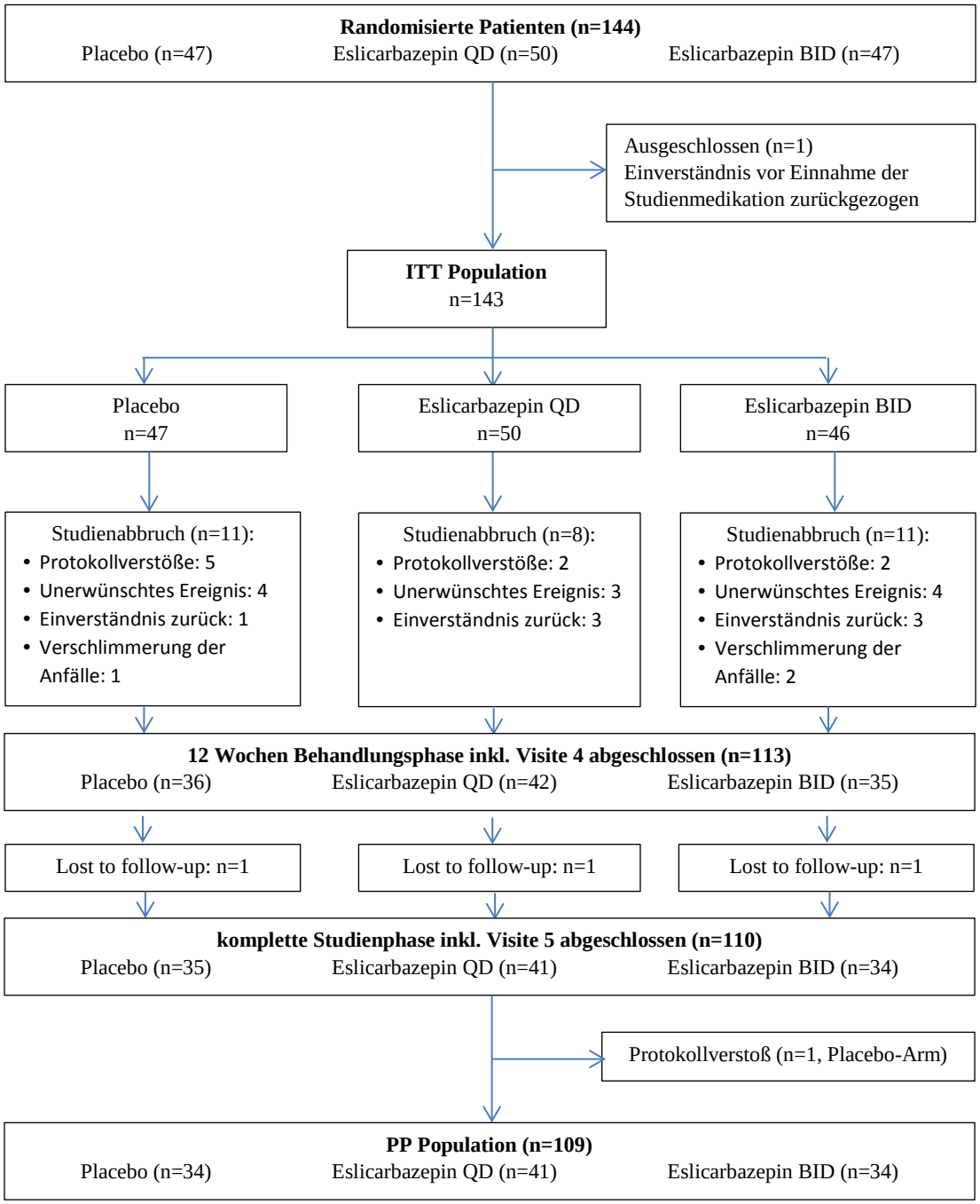
Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- anschließend keine Medikation Arm C (ESL BID): - Tag 1-4: ESL 400 mg 2x täglich - Tag 5-7: ESL 200 mg 2x täglich - anschließend keine Medikation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** - 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der Anfallshäufigkeit innerhalb der 12-wöchigen Behandlungsphase im Vergleich zur Baseline-Phase **Sekundäre Zielkriterien:** - Reduktion der Gesamt-Anfallsfrequenz der drei 4-wöchigen Perioden im Vergleich zur Baseline - Anteil der Patienten mit Anfallsfreiheit (100% Anfallsreduktion)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Schätzung der Fallzahl basierte auf folgenden Annahmen: Signifikanzniveau von α=0,1 (einseitig), Power 80% und einem Äquivalenzbereich von 20% bezüglich des Anteils an Responder in den Behandlungsgruppen. Für einen angenommenen Responderanteil von 15% in der Placebo-Gruppe wurde eine Fallzahl von 39 Patienten in der Placebo-Gruppe und 78 Patienten in den ESL-Gruppen ermittelt. Mit einer angenommen Abbruchrate von 20% werden schätzungsweise 135 Patienten für die Studieneinschreibung benötigt um 117 auswertbare Patienten zu erhalten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k. A.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k. A.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte	k. A.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k. A.
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?	a) ja b) ja c) k. A.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation:** Intention-to-treat Population (ITT) Alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Per-Protokoll Population (PP) Alle randomisierten Patienten, welche die Studie ohne schwere Protokollverletzung abgeschlossen haben. **Wirksamkeitsanalyse:** Primäre Zielkriterien: - 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der Anfallshäufigkeit innerhalb der 12-wöchigen Behandlungsphase im Vergleich zur Baseline-Phase. Der Test auf Überlegenheit von ESL im Vergleich zu Placebo erfolgt mittels eines einseitigen t-Tests. Falls möglich, wurde die Binomialverteilung durch die Normalverteilung approximiert, alternativ wurden exakte Methoden verwendet. Zusätzlich wurden die 90% Konfidenzintervalle berechnet. Das Analyse Set für den primären Endpunkt war die ITT Population, zusätzlich wurde für eine explorative Analyse die PP Population verwendet. Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 angenommen.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wurden 2 Arten der Bewertung zum Unterschied zwischen ESL und Placebo durchgeführt um Überlegenheit von aktiver Behandlung gegenüber Placebo zu testen: einseitiges 90%-KI und stetigkeitskorrigierter Chi²-Test. Im Falle unterschiedlicher Ergebnisse wurde letzteres herangezogen und als genaueres Maß betrachtet. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Reduktion der Gesamt-Anfallsfrequenz der drei 4-wöchigen Perioden im Vergleich zur Baseline - Anteil der anfallsfreien Patienten (100% Anfallsreduktion) Die Berechnung der sekundären Endpunkte erfolgte mittels Wilcoxon Rangsummentest und dem exaktem Test nach Fisher. **Sicherheitsanalyse:** - Unerwünschte Ereignisse - Relevante Veränderung der klinischen Laborparameter, der Vitalparameter und der ECG Parameter im Vergleich zur Baseline - Anteil der Patienten mit Ataxie, Schwindel, Fatigue, Nausea und Somnolenz
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Arm A (Placebo):</u> a) 47 b) 47 c) 47 <u>Arm B (ESL QD):</u> a) 50 b) 50 c) 50 <u>Arm C (ESL BID):</u> a) 47 b) 46 c) 46
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Ein Patient aus dem Arm ESL BID entzog

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	seine Einverständniserklärung, ohne eine Dosis der Studienmedikation erhalten zu haben. Eine genaue Aufstellung der Studienabbrüche ist in nachfolgendem Flow-Chart abgebildet.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: April 2002 Studienende: November 2002 (Datum der finalen Datenerhebung für den primären Endpunkt) Quelle: Clinical Trial.gov
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
BD: 1x täglich; ESL: Eslicarbazepinacetat; QD: 2x täglich; k. A.: keine Angabe;		
[2] nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



BID: zweimal täglich; QD: einmal täglich

Abbildung 286: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie BIA-2093-201 (Elger, 2007)

Tabelle 4-259 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BIA-2093-301 (Elger, 2009)

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Eslicarbazepinacetat (ESL) Begleittherapie bei Patienten mit Epilepsie und ≥4 fokalen Anfällen (einfach oder komplex, mit oder ohne sekundäre Generalisierung) pro Zeitintervall von 4 Wochen trotz der Verwendung von 1-2 Antikonvulsiva.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** - Frauen und Männer ≥18 Jahre - Einfache oder komplexe fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung mindestens 12 Monate vor dem Screening - Mindestens 4 fokale Anfälle in den beiden 4-wöchigen Baseline-Phasen, trotz der Verwendung von 1-2 Antikonvulsiva in stabiler Dosierung für mindestens 2 Monate vor Screening - Keinen anfallsfreien Zeitraum ≥21 Tage - Negativer Schwangerschaftstest, nicht stillend und Zustimmung der Verhütungsmethoden **Ausschlusskriterien:** - Einfache fokale Anfälle ohne motorische Symptome - Primär generalisierte Epilepsie - Schnell fortschreitende neurologische Erkrankung - Status epilepticus oder Cluster-Anfälle (innerhalb von 3 Monaten vor Screening) - Krankengeschichte von Anfällen psychogener Herkunft (innerhalb von 2 Jahren)

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Krankengeschichte von Schizophrenie oder Selbstmordversuchen - Unkontrollierte, relevante medizinische Störung - Atrioventrikuläre Blockade 2. oder 3. Grades, welche nicht mit einem Herzschrittmacher korrigiert wurde - Relevante Anomalien von klinischen Laborwerten (Natrium, Leberfunktion und der Leukozytenanzahl) - Mangelnde Compliance - Missbrauch von Alkohol oder Medikamenten in den letzten 2 Jahren - Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Carbamazepin oder Oxcarbazepin, oder chemisch verwandten Stoffen - Erhalt von Oxcarbazepin oder Felbamat (innerhalb von einem Monat vor dem Screening)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 40 Zentren in 11 europäischen Ländern (Österreich, Kroatien, Tschechische Republik, Deutschland, Ungarn, Litauen, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz, Ukraine)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Placebo in allen Behandlungsarmen während der 8-wöchigen einfach-verblindeten Baseline-Phase. Anschließend 18 Wochen doppelblinde Phase (2 Wochen Auftitrationsphase, 12 Wochen Erhaltungsphase, 4 Wochen Abtitrationsphase) <u>Arm A (Placebo):</u> - Woche 1-18: Placebo 1x täglich <u>Arm B (ESL 400 mg/Tag):</u> - Woche 1-16: ESL 400 mg 1x täglich - Woche 17-18: Placebo 1x täglich <u>Arm C (ESL 800 mg/Tag):</u> - Woche 1: ESL 400 mg 1x täglich - Woche 2-15: ESL 800 mg 1x täglich - Woche 16: ESL 400 mg 1x täglich - Woche 17-18: Placebo 1x täglich <u>Arm D (ESL 1200 mg/Tag):</u> - Woche 1: ESL 400 mg 1x täglich - Woche 2: ESL 800 mg 1x täglich - Woche 3-14: ESL 1200 mg 1x täglich - Woche 15: ESL 800 mg 1x täglich

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Woche 16: ESL 400 mg 1x täglich - Woche 17-18: Placebo 1x täglich
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	**<u>Primäre Zielkriterien:</u>** - Anfallshäufigkeit (standardisiert auf Zeitintervall von 4 Wochen) innerhalb der Erhaltungsphase **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** - 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit - Relative Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit im Vergleich zu Baseline - Anzahl der Tage mit Anfällen - Anteil der anfallsfreien Patienten (100% Anfallsreduktion) - Anteil der Patienten mit Verschlechterung der standardisierten Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zu Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für die Schätzung der Fallzahl eine Veränderung der standardisierten Anfallshäufigkeit (natürlicher Logarithmus der Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen) zum Studienende im Vergleich zu Baseline von -0,05 für die Placebo-Gruppe und von -0,30 für die ESL-Gruppen angenommen, mit einer gemeinsamen Standardabweichung von 0,50, einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von 0,017 (Bonferroni α-Adjustierung für die Vergleiche der 3 ESL-Gruppen mit Placebo und einem α von 0,05). Diese Annahmen ergaben eine Fallzahl von 86 Patienten pro Behandlungsgruppe. Aufgrund der angenommen Abbruchrate von 15% ergab sich somit eine Gesamtfallzahl von 400 Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k. A.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k. A.
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	k. A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k. A.
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?	Baseline Phase: a) ja b) nein c) k. A. Maintenance Phase: a) ja b) ja c) k. A.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation:** Intention-to-treat Population (ITT) Alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen Post-Baseline Wert der Anfallshäufigkeit haben. Per-Protokoll Population (PP) Alle randomisierten Patienten, welche die Studie ohne schwere Protokollverletzung abgeschlossen haben. Safety Population (SS) Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. **Wirksamkeitsanalyse:** Primäre Zielkriterien: - Anfallshäufigkeit (standardisiert auf Zeitintervall von 4 Wochen) innerhalb

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Erhaltungsphase Berechnung des primären Endpunktes erfolgt mittels einer ANCOVA mit Response Anfallshäufigkeit und den Effekten Anfallshäufigkeit zu Baseline und Behandlung. Für einen Vergleich der ESL Behandlungsgruppen zu Placebo wurde Dunnett's Multiple Comparison Methode verwendet. Das Signifikanzniveau war zweiseitig mit α=0,05. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit - Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit im Vergleich zu Baseline - Anzahl der Tage mit Anfällen - Anteil der anfallsfreien Patienten (100% Anfallsreduktion) - Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zur Baseline Der Patientenanteil der Responder wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Die Responder Raten wurden mittels eines exakten Tests nach Fisher verglichen und die Methode von Hochberg für die Adjustierung der p-Wert verwendet. Der Patientenanteil der anfallsfreien Patienten wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. **Sicherheitsanalyse** <u>Sicherheitsendpunkte (deskriptive Bewertung):</u> - Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse - Todesfälle
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
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	Arm A (Placebo): a) 102 b) 102 c) 99 Arm B (ESL 400 mg/Tag): a) 100 b) 99 c) 97 Arm C (ESL 800 mg/Tag): a) 98 b) 98 c) 94 Arm D (ESL 1200 mg/Tag): a) 102 b) 98 c) 94
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 402 randomisierten Patienten hatten 5 Patienten (n=1 aus ESL 400 mg/Tag, n=4 aus ESL 1200 mg/Tag) keinen Post-Baseline Wert bezüglich den Wirksamkeitsendpunkten und wurden deshalb aus der ITT-Population ausgeschlossen, die sich dadurch auf 397 Patienten verringerte. 72 Patienten beendeten die Studie nicht, der häufigste Grund waren unerwünschte Ereignisse. Eine genaue Aufstellung der Studienabbrüche ist in nachfolgendem Flow-Chart abgebildet.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Juli 2004 Studienende: November 2005
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ESL: Eslicarbazepinacetat; k. A.: keine Angabe;		
[2] nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

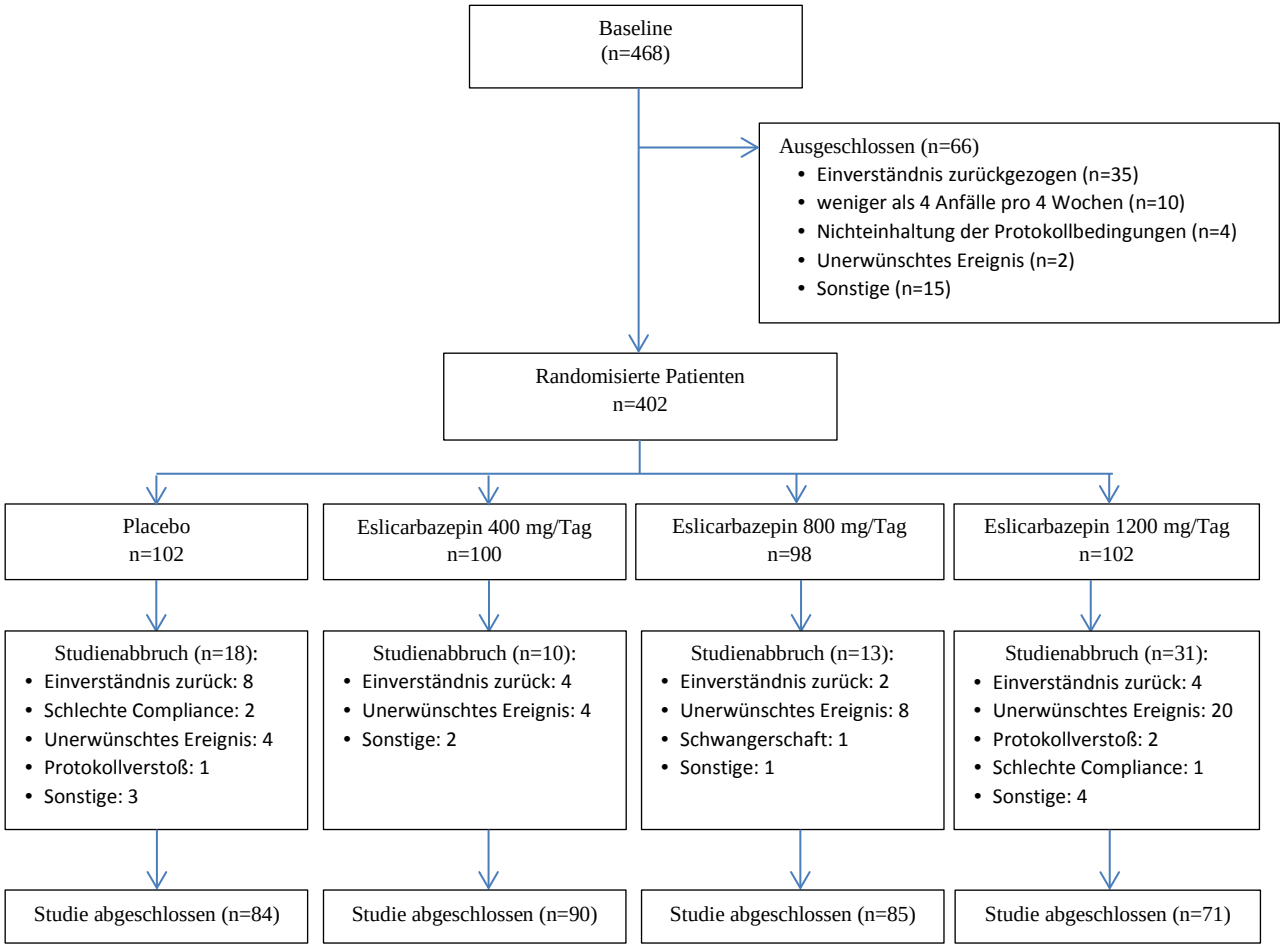


Abbildung 287: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie BIA-2093-301 (Elger, 2009)

Tabelle 4-260 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BIA-2093-302 (Ben-Menachem, 2010)

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer 1x täglich verabreichten Begleittherapie mit Eslicarbazepinacetat (ESL) bei Patienten mit ≥4 fokalen epileptischen Anfällen pro Zeitintervall von 4 Wochen trotz der Verwendung von 1-3 Antikonvulsiva.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** - Frauen und Männer ≥18 Jahre - Allgemeiner Gesundheitszustand als gut eingestuft - Einfache oder komplexe fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung mindestens 12 Monate vor dem Screening - Mindestens 4 fokale Anfälle (definiert durch die internationalen Klassifikation von epileptischen Anfälle (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981)) in den beiden 4-wöchigen Perioden vor dem Screening sowie in jeder der beiden 4-wöchigen Perioden der 8-wöchigen Baseline-Phase - Einnahme von 1-3 begleitenden Antikonvulsiva in stabiler Dosierung mindestens 2 Monate vor dem Screening. Vagusnervstimulation (VNS) wurde als Antikonvulsiva gewertet. **Ausschlusskriterien:** - Unkontrollierte, relevante medizinische Störung (im spezifizierten Zeitraum) - Gesichtsfeldeinschränkung verursacht durch Vigabatrin (mindestens 1 Jahr) - Einfache fokale Anfälle ohne motorische Symptome

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Primär generalisierte Epilepsie, schnell fortschreitende neurologische Erkrankung, Status epilepticus oder Cluster-Anfälle (innerhalb von 3 Monaten) - Krankgengeschichte von Anfällen psychogener Herkunft (innerhalb von 2 Jahren) - Vorgeschichte von Schizophrenie oder Selbstmordversuchen - Eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Carbamazepin oder Oxcarbazepin, oder chemisch verwandte Wirkstoffe - Erhalt von Oxcarbazepin oder Felbamat (innerhalb von einem Monat) - Verwendung von Benzodiazepin ausgenommen, als chronisches Antikonvulsiva - Schwangere und stillende Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 45 Zentren in 13 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Niederlande, Portugal, Rumänien, Südafrika, Spanien, Schweden und Großbritannien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm A (Placebo):</u> - Woche 1-14: Placebo 1x täglich <u>Arm B (ESL 400 mg/Tag):</u> - Woche 1-14: ESL 400 mg 1x täglich <u>Arm C (ESL 800 mg/Tag):</u> - Woche 1-14: ESL 800 mg 1x täglich <u>Arm D (ESL 1200 mg/Tag):</u> - Woche 1-2: ESL 800 mg 1x täglich - Woche 3-14: ESL 1200 mg 1x täglich
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	**<u>Primäre Zielkriterien:</u>** - Anfallshäufigkeit (standardisiert auf Zeitintervall von 4 Wochen). Unterschied der Anfallshäufigkeit innerhalb der 14-wöchigen Behandlungsphase im Vergleich zu Baseline. **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>**

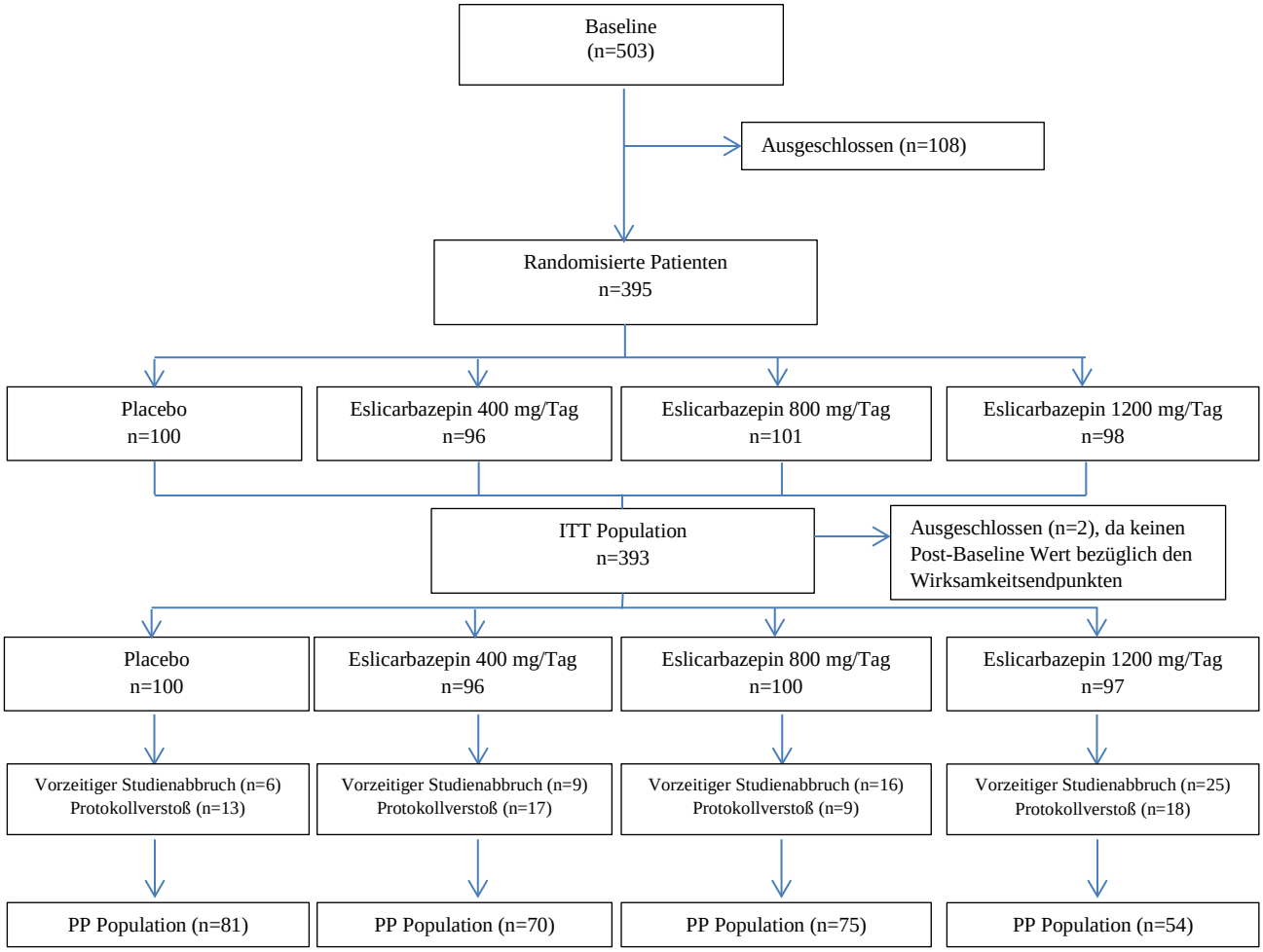
Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit - Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baseline - Anzahl der Tage mit Anfällen - Anteil der anfallsfreien Patienten (100% Anfallsreduktion) - Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zur Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Schätzung der Fallzahl der primären Wirksamkeitsanalyse wurde eine Veränderung der standardisierten Anfallshäufigkeit (natürlicher Logarithmus der Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen) zum Studienende im Vergleich zu Baseline von -0,05 für die Placebo-Gruppe und von -0,30 für die ESL-Gruppen angenommen. Die gemeinsame Standardabweichung betrug 0,50, mit einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von 0,017 (Bonferroni α-Adjustierung für die Vergleiche der 3 ESL-Gruppen mit Placebo und einem α von 0,05). Diese Annahmen ergaben eine Fallzahl von 86 Patienten pro Behandlungsgruppe. Aufgrund der angenommen Abbruchrate von 15% ergab sich somit eine Gesamtfallzahl von 400 Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung Codes wurden mit SAS erzeugt (PROC PLAN procedure)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k. A.
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	k. A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die	k. A.

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) k. A.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen** Intention-to-treat Population (ITT) Alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen Post-Baseline Wert der Anfallshäufigkeit haben. Per-Protokoll Population (PP) Alle randomisierten Patienten, welche die doppelblinde Phase ohne schwere Protokollverletzung abgeschlossen haben. Safety Population (SS) Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. **Wirksamkeitsanalyse** Primäre Zielkriterien: - Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen. Berechnung des primären Endpunktes erfolgt mittels einer ANCOVA. Für einen Vergleich der ESL Behandlungsgruppen zu Placebo wurde Dunnett's Multiple Comparison Methode verwendet. Sekundäre Zielkriterien: - 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der Anfallshäufigkeit - Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baseline - Anzahl der Tage mit Anfällen - Anteil der anfallsfreien Patienten (100% Anfallsreduktion)

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zur Baseline Die sekundären Endpunkte wurden mittels einer, auf der Cochran-Mantel-Haenszel Methode basierten, nach Region stratifizierten ANOVA analysiert. Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder betrachtet. **Sicherheitsanalyse** - Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Arm A (Placebo):</u> a) 100 b) 100 c) 100 <u>Arm B (ESL 400 mg/Tag):</u> a) 96 b) 96 c) 96 <u>Arm C (ESL 800 mg/Tag):</u> a) 101 b) 100 c) 100 <u>Arm D (ESL 1200 mg/Tag):</u> a) 98 b) 97 c) 97
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 395 randomisierten Patienten hatten 2 Patienten (ESL 800mg/Tag: n=1; ESL 1200 mg/Tag: n=1) keinen Post-Baseline Wert bezüglich den Wirksamkeitsendpunkten und wurden deshalb aus der ITT-Population ausgeschlossen, die sich dadurch auf 393 Patienten verringerte. Eine genaue Aufstellung der Studienabbrüche

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		ist in nachfolgendem Flow-Chart abgebildet.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 01. September 2004 Studienende: 19. Dezember 2006
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ESL: Eslicarbazepinacetat; k. A.: keine Angabe; VNS: Vagusnervstimulation		
[2] nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



ITT: Intention-to-treat Population; PP: Per-Protocol Population

Abbildung 288: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie BIA-2093-302 (Ben-Menachem, 2010)

Tabelle 4-261 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BIA-2093-303 (Gil-Nagel, 2009)

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Eslicarbazepinacetat (ESL) Begleittherapie bei Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** - Frauen und Männer ≥18 Jahre - Allgemeiner Gesundheitszustand als gut eingestuft - Einfache oder komplexe fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung mindestens 12 Monate vor dem Screening - Mindestens 4 fokale Anfälle (definiert durch die internationalen Klassifikation von epileptischen Anfälle (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981) in den beiden 4-wöchigen Perioden vor dem Screening sowie in jeder der beiden 4-wöchigen Perioden der 8-wöchigen Baseline-Phase - Einnahme von 1-2 begleitender Antikonvulsiva in stabiler Dosierung mindestens 2 Monate vor dem Screening. **Ausschlusskriterien:** - Unkontrollierte, relevante medizinische Störung (im spezifizierten Zeitraum) - Gesichtsfeldeinschränkung verursacht durch Vigabatrin (mindestens 1 Jahr) - Einfache fokale Anfälle ohne motorische Symptome - Primär generalisierte Epilepsie - Schnell fortschreitende neurologische

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankung - Status epilepticus oder Cluster-Anfälle (innerhalb von 3 Monaten vor Screening) - Krankengeschichte von Anfällen psychogener Herkunft (innerhalb von 2 Jahren) - Krankengeschichte von Schizophrenie oder Suizidversuchen - Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Carbamazepin oder Oxcarbazepin, oder chemisch verwandten Stoffen - Erhalt von Oxcarbazepin oder Felbamat - Verwendung von Benzodiazepin ausgenommen als chronisches Antikonvulsiva - Schwangere und stillende Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 39 Zentren in 3 Ländern (Mexiko, Portugal und Spanien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Initiale 8-wöchige Baseline-Phase. Anschließend 18 Wochen doppelblinde Phase (2 Wochen Auftitrationsphase, 12 Wochen Erhaltungshase, 4 Wochen Abtitrationsphase) <u>Arm A (Placebo):</u> - Woche 1-18: Placebo 1x täglich <u>Arm B (ESL 800 mg/Tag):</u> - Woche 1-2: ESL 400 mg 1x täglich - Woche 3-14: ESL 800 mg 1x täglich - Woche 15-16: ESL 400 mg 1x täglich - Woche 17-18: Placebo 1x täglich <u>Arm C (ESL 1200 mg/Tag):</u> - Woche 1-2: ESL 600 mg 1x täglich - Woche 3-14: ESL 1200 mg 1x täglich - Woche 15-16: ESL 600 mg 1x täglich - Woche 17-18: Placebo 1x täglich
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	**<u>Primäre Zielkriterien:</u>** - Anfallshäufigkeit (standardisiert auf Zeitintervall von 4 Wochen). **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** - 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit - Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baseline - Anzahl der Tage mit Anfällen - Anteil der anfallsfreien Patienten

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		(100% Anfallsreduktion) - Verteilung der Reduktion der Anfallshäufigkeit (<50%, ≥50-75% oder >75%) - Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zur Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die primäre Wirksamkeitsanalyse, wurde für die Schätzung der Fallzahl eine Veränderung der standardisierten Anfallshäufigkeit (natürlicher Logarithmus der Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen) zum Studienende im Vergleich zu Baseline von -0,05 für die Placebo-Gruppe und von -0,30 für die ESL-Gruppen angenommen, mit einer gemeinsamen Standardabweichung von 0,50, einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von 0,025 (Bonferroni α-Adjustierung für die Vergleiche der 2 ESL-Gruppen mit Placebo und einem α von 0,05). Diese Annahmen ergaben eine Fallzahl von 71 Patienten pro Behandlungsgruppe. Aufgrund der angenommen Abbruchrate von 15% ergab sich somit eine Gesamtfallzahl von 252 Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung Codes wurden mit SAS erzeugt (PROC PLAN procedure).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k. A.
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	k. A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k. A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b)	a) ja

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	b) ja c) k. A.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation** Intention-to-treat Population (ITT) Alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen Post-Baseline Wert der Anfallshäufigkeit haben Per-Protokoll Population (PP) Alle Patienten der ITT-Population, welche die Studie ohne schwere Protokollverletzung abgeschlossen haben Safety Population (SS) Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. **Wirksamkeitsanalyse** Primäre Zielkriterien: - Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen Berechnung des primären Endpunktes erfolgt mittels einer ANCOVA. Für einen Vergleich der ESL Behandlungsgruppen zu Placebo wurde Dunnett's Multiple Comparison Methode verwendet. Sekundäre Zielkriterien: - 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit - Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit im Vergleich zu Baseline - Anzahl der Tage mit Anfällen - Anteil der anfallsfreien Patienten (100% Anfallsreduktion) - Verteilung der Reduktion der Anfallshäufigkeit (<50%, ≥50-75% oder >75%) - Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		≥25% im Vergleich zur Baseline Die sekundären Endpunkte wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode und einer ANOVA (Varianzanalyse) berechnet. Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder betrachtet. **Sicherheitsanalyse** - Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse - zeitliches (erstmaliges) Auftreten unerwünschter Ereignisse
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Arm A (Placebo):</u> a) 87 b) 84 c) 79 <u>Arm B (ESL 800 mg/Tag):</u> a) 85 b) 84 c) 80 <u>Arm C (ESL 1200 mg/Tag):</u> a) 80 b) 77 c) 69
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 252 randomisierten Patienten hatten 7 Patienten (n=3 aus Placebo; n=1 aus ESL 800 mg/Tag; n=3 aus ESL 1200 mg/Tag) keinen Post-Baseline Wert bezüglich den Wirksamkeitsendpunkten und wurden deshalb aus der ITT-Population ausgeschlossen, die sich dadurch auf 245 Patienten verringerte. Aus der Safety Population beendeten 35 Patienten die Studie frühzeitig in der 12 Wochen Erhaltungsphase. Der häufigste Grund waren unerwünschte Ereignisse, die in einem behandlungs- bzw. Dosis-abhängigen

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusammenhang auftraten. Eine genaue Aufstellung der Studienabbrüche ist in nachfolgendem Flow-Chart abgebildet.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 14. Dezember 2004 Studienende: 19 Januar 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ESL: Eslicarbazepinacetat; k. A.: keine Angabe;		
[2] nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

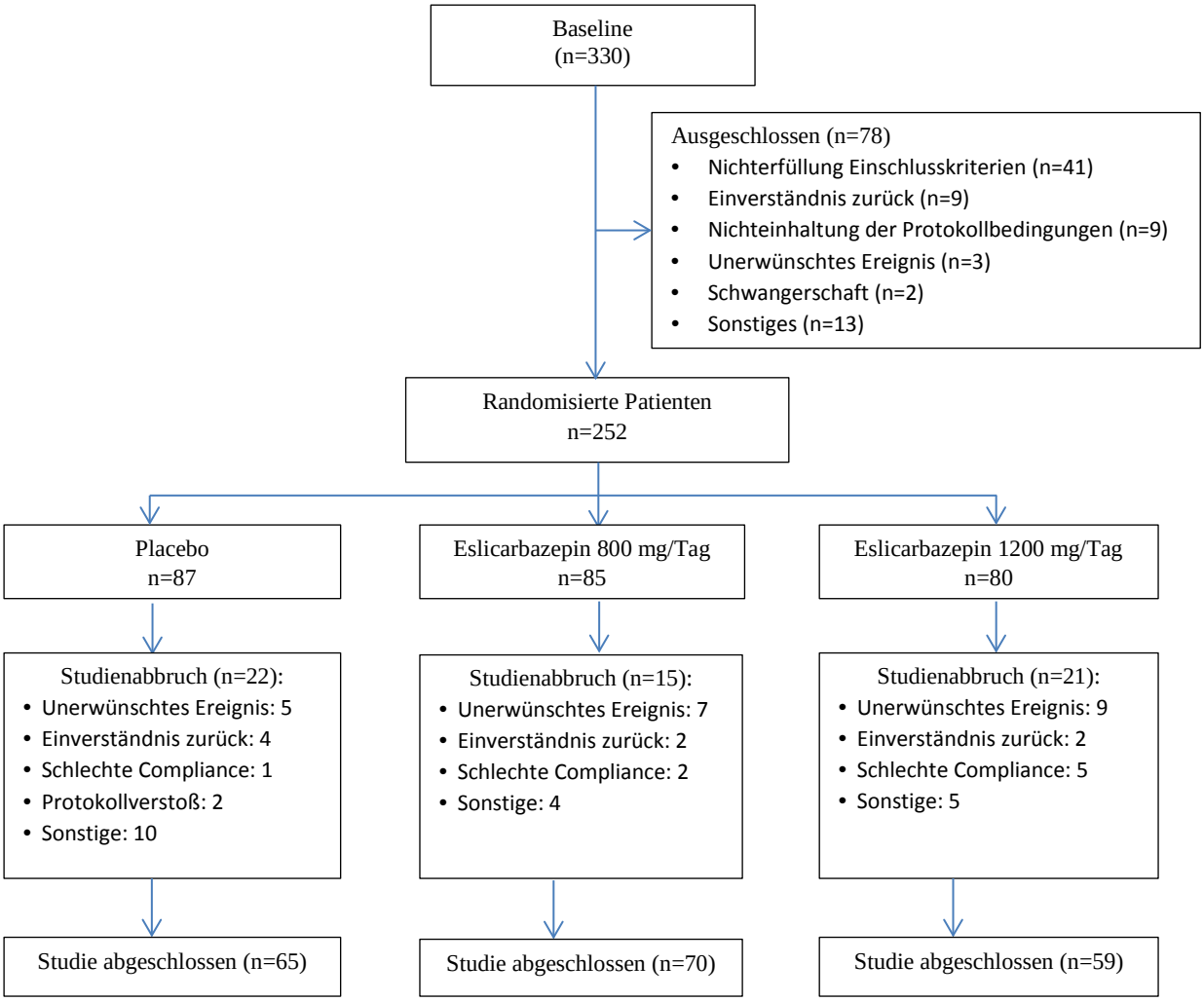


Abbildung 289: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie BIA-2093-303 (Gil-Nagel, 2009)

Tabelle 4-262 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BIA-2093-304 (Sperling, 2015)

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Eslicarbazepinacetat (ESL) Begleittherapie bei Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderung von event-entry (EE) diaries zu daily-entry (DE) diaries
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** - Frauen und Männer ≥16 Jahre - Allgemeiner Gesundheitszustand als gut eingestuft - Mindestens 4 einfache oder komplexe fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening - Stabile Therapie mit 1-2 Antikonvulsiva (mit Ausnahme von Oxcarbazepin) für mindestens 1 Monat vor dem Screening (Vagusnervstimulation und Vigabatrin wurden nicht als Antikonvulsiva gezählt) - Mindestens 8 fokale Anfälle während der Baseline-Phase welche in einem Kalender aufgezeichnet wurden (≥3 Anfälle in den beiden 4-wöchigen Baseline-Phasen sowie keinen anfallsfreien Zeitraum ≥28 Tage) - Vollständige Aufzeichnungen der Anfälle **Ausschlusskriterien:** - Einfache fokale Anfälle ohne motorische Symptome - Primär generalisierte Epilepsie - Schnell fortschreitende neurologische Erkrankung - Status epilepticus oder Cluster-Anfälle (innerhalb von 3 Monaten vor Screening) - Anfälle nicht-epileptischer oder psychogener Art innerhalb von 2 Jahren

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Krankengeschichte von Schizophrenie oder Selbstmordversuchen - Verwendung von Oxcarbazepin - Verwendung von Benzodiazepin ≥2 pro Woche ausgenommen als chronisches Antikonvulsiva - Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Carbamazepin oder Carbamazepin chemisch verwandte Stoffe - Atrioventrikuläre Blockade 2. oder 3. Grades, welche nicht mit einem Herzschrittmacher korrigiert wurde - Klinisch relevante Anomalien der Laborwerte - Haupthistokompatibilitäts-Komplexe der Klasse I, B*1502 - Mangelende Compliance in der Baseline Periode
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 173 Zentren in 19 Ländern (Argentinien, Australien, Brasilien, Belgien, Kanada, Zypern, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Indien, Italien, Polen, Türkei, Südkorea, Rumänien, Südafrika, Ukraine, und die Vereinigten Staaten)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Initiale 8-wöchige Baseline-Phase. Anschließend 16 Wochen doppelblinde Phase (2 Wochen Auftitrationsphase, 12 Wochen Erhaltungsphase, 2 Wochen Abtitrationsphase) <u>Arm A (Placebo):</u> - Woche 1-16: Placebo 1x täglich <u>Arm B (ESL 800 mg/Tag):</u> - Woche 1: ESL 400 mg 1x täglich - Woche 2-14: ESL 800 mg 1x täglich - Woche 15: ESL 400 mg 1x täglich - Woche 16: Placebo 1x täglich <u>Arm C (ESL 1200 mg/Tag):</u> - Woche 1: ESL 800 mg 1x täglich - Woche 2-14: ESL 1200 mg 1x täglich - Woche 15: ESL 800 mg 1x täglich - Woche 16: Placebo 1x täglich
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	**<u>Primäre Zielkriterien:</u>** - Anfallshäufigkeit (standardisiert auf

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Zeitintervall von 4 Wochen). **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** - Anfallshäufigkeit in der 2wöchigen Titrationsphase und Behandlungsphase - 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit vs. Baseline - Reduktion der Anfallshäufigkeit im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zu Baseline - Reduktion der Anfallshäufigkeit abhängig von der Art des Anfalls - Anteil der anfallsfreien Patienten in der Behandlungsphase (100% Anfallsreduktion) - Veränderung des Clinical Global Impression (CGI) Score im Vergleich zu Baseline (globale Verbesserung (CGI-I), Schweregrad der Krankheit (CGI-S) und therapeutischer Effekt (CGI-efficacy)) - Veränderung des Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31) Total Score im Vergleich zu Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde die Fallzahl des primären Endpunkts so bestimmt, dass mit einer Power von 90% ein Behandlungsunterschied von 0,0174 (Standardabweichung 0,4) festgestellt wird. Unter Verwendung der Bonferroni-Korrektur für den Vergleich der beiden ESL-Behandlungen mit Placebo (α=0,025 jeweils) wird eine Fallzahl von 130 Patienten benötigt um eine Power von 84% zu erreichen. Aufgrund der angenommen Abbruchrate von 10% ergab sich somit eine Gesamtfallzahl von 615 Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung zur

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsgruppe wurde anhand eines Interactive Voice-Response System (IVRS) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutiertes Blockdesign mit Blockgröße 8.
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	Jeder Patient erhält bei Screening eine eindeutige Nummer, welche zur Identifikation dieses Patienten dient.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erzeugung der computergenerierte Randomisierungsliste durch unabhängigen Dritten.
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?	a) ja b) ja c) ja Die Prüfärzte erhielten für jeden Patienten einen versiegelten Umschlag der die eindeutige Randomisierungsnummer des Patienten enthält. Die Prüfärzte blieben während der Studie gegenüber der Behandlung des Patienten verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation** <u>Intention-to-treat Population (ITT)</u> Alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen Post-Baseline Wert der Anfallshäufigkeit haben. <u>Per-Protokoll Population (PP)</u> Alle Patienten der ITT-Population, welche die Studie ohne schwere Protokollverletzung abgeschlossen haben. <u>Safety Population (SS)</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. **Wirksamkeitsanalyse** <u>Primäre Zielkriterien:</u> - Anfallshäufigkeit (standardisiert auf

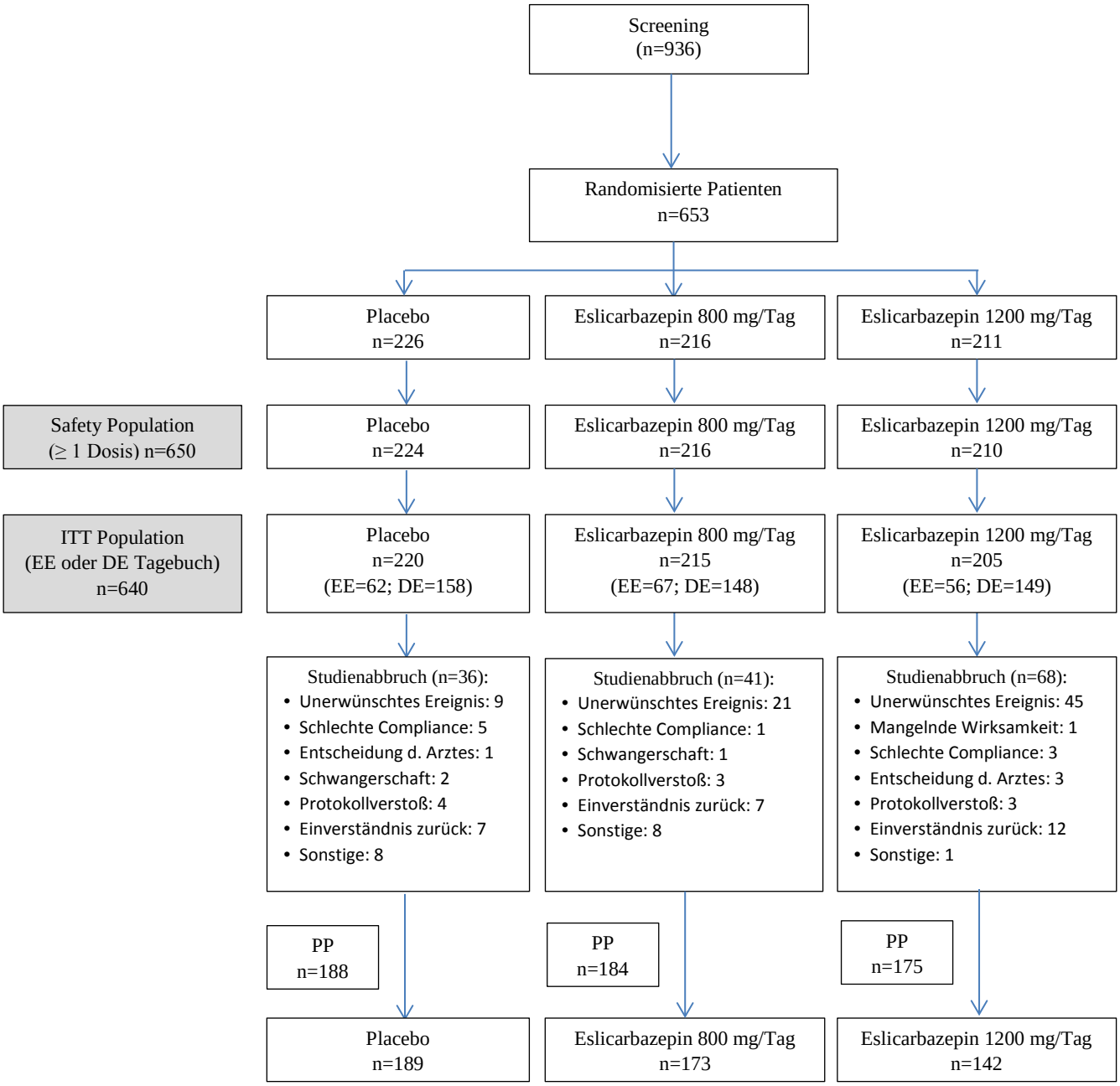
Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitintervall von 4 Wochen). Berechnung des primären Endpunktes erfolgt mittels einer ANCOVA. Für einen Vergleich der ESL-Behandlungsgruppen zu Placebo wurde eine 2- Stufen Gate-Keeping multiple Testprozedur verwendet. Für die erste Stufe wurde die Bonferroni-Korrektur und für die zweite Stufe die Methode von Dunnett verwendet. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anfallshäufigkeit in der 2-wöchigen Titrationsphase und Behandlungsphase - 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit vs. Baseline - Reduktion der Anfallshäufigkeit im Vergleich zu Baseline - Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zu Baseline - Reduktion der Anfallshäufigkeit abhängig von der Art des Anfalls - Anteil der anfallsfreien Patienten in der Behandlungsphase (100% Anfallsreduktion) - Veränderung des Clinical Global Impression (CGI) Score im Vergleich zu Baseline (globale Verbesserung (CGI-I), Schweregrad der Krankheit (CGI-S) und therapeutischer Effekt (CGI-efficacy)) - Veränderung des Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31) Total Score im Vergleich zu Baseline Der Patientenanteil der Responder, der Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zu Baseline und der Anteil der anfallsfreien Patienten wurden mittels des Cochran-Mantel-Haenszel Methode analysiert. Der Vergleich der Behandlungsgruppen der Anfallshäufigkeit und die Veränderung des CGI Score wurden mittels einer ANCOVA berechnet. **Sicherheitsanalyse** - Unerwünschte Ereignisse - Therapiebedingte unerwünschte

Item[2]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignisse - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Todesfälle
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Analyse der ITT-Population getrennt nach event-entry (EE) und daily-entry (DE) diaries.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Arm A (Placebo):</u> a) 226 b) 220 c) 212 <u>Arm B (ESL 800 mg/Tag):</u> a) 216 b) 215 c) 200 <u>Arm C (ESL 1200 mg/Tag):</u> a) 211 b) 205 c) 184
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 653 randomisierten Patienten hatten 13 Patienten (n=6 aus Placebo; n=1 aus ESL 800 mg/Tag; n=6 aus ESL 1200 mg/Tag) keinen Post-Baseline Wert bezüglich den Wirksamkeitsendpunkten und wurden deshalb aus der ITT-Population ausgeschlossen, die sich dadurch auf 640 Patienten verringerte. Eine genaue Aufstellung der Studienabbrüche ist in nachfolgendem Flow-Chart abgebildet.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Dezember 2008 Studienende: Januar 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; CGI: Clinical Global Impression; DE: daily-entry; EE: event-entry; ESL: Eslicarbazepinacetat; IVRS: Interactive Voice-Response System; k. A.: keine Angabe; QOLIE-31: Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31

[2] nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



DE: Daily-Entry diary (Tagebuch, in welches Patienten jeden Tag einen Eintrag machen, unabhängig ob ein Anfall auftritt oder nicht); EE: Event-Entry diary (Tagebuch, in welches Patienten nur einen Eintrag bei auftretendem Anfall machen); ITT: intention-to-treat Population; PP: Per-Protocol Population

Abbildung 290: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie BIA-2093-304 (Sperling, 2015)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte 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:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. 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 sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. 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.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-263 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N01114

Studie: N01114_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie N01114	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie N01114 handelt es sich um eine randomisierte Studie, bei der die Patienten zufällig drei parallelen Gruppen zugeteilt wurden.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich Form, Größe und Farbe.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich Form, Größe und Farbe.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich Form, Größe und Farbe.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich Form, Größe und Farbe.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich Form, Größe und Farbe.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QOLIE-31.P _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich Form, Größe und Farbe.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-264 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N01193

Studie: N01193_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie N01193	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie N01193 handelt es sich um eine randomisierte Studie, bei der die Patienten zufällig vier parallelen Gruppen zugeteilt wurden.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 2,5, 10 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich Form, Größe und Farbe.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 2,5, 10 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich Form, Größe und Farbe.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 2,5, 10 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich Form, Größe und Farbe.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 2,5, 10 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich Form, Größe und Farbe.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 2,5, 10 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich Form, Größe und Farbe.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-265 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N01252

Studie: N01252_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie N01252	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie N01252 handelt es sich um eine randomisierte Studie, bei der die Patienten zufällig vier parallelen Gruppen zugeteilt wurden.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QOLIE-31.P _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-266 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N01253

Studie: N01253_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie N01253	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie N01253 handelt es sich um eine randomisierte Studie, bei der die Patienten zufällig vier parallelen Gruppen zugeteilt wurden.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 2,5, 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 2,5, 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 2,5, 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 2,5, 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 2,5, 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QOLIE-31.P _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 2,5, 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-267 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N01254

Studie: N01254_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie N01254	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie N01254 handelt es sich um eine randomisierte Studie, bei der die Patienten zufällig zwei parallelen Gruppen zugeteilt wurden.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QOLIE-31.P _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 10 und 25 mg und Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-268 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N01358

Studie: N01358_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie N01358	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie N01358 handelt es sich um eine randomisierte Studie, bei der die Patienten zufällig drei parallelen Gruppen zugeteilt wurden.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 10, 25 und 50 mg und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 10, 25 und 50 mg und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um

eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 10, 25 und 50 mg und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Brivaracetam 10, 25 und 50 mg und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 10, 25 und 50 mg und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QOLIE-31.P _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 10, 25 und 50 mg und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-269 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SP667

Studie: SP667_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie SP667	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie SP667 handelt es sich um eine randomisierte Studie, bei der die Patienten zufällig auf vier Gruppen aufgeteilt wurden.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Brivaracetam 10, 25 und 50 mg und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um

eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QOLIE-31.P _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-270 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SP754

Studie: SP754_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie SP754	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie SP754 handelt es sich um eine randomisierte Studie, bei der die Patienten zufällig auf drei Gruppen aufgeteilt wurden.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens..

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um

eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Die Prüfmedikation und das jeweils Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QOLIE-31.P _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-271 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SP755

Studie: SP755_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie SP755	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie SP755 handelt es sich um eine randomisierte Studie, bei der die Patienten auf drei Gruppen aufgeteilt wurden.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um

eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QOLIE-31.P _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-272 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EP0008

Studie: EP0008_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie EP0008	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie EP0008 handelt es sich um eine randomisierte Studie, bei der die Patienten zufällig auf drei Gruppen aufgeteilt wurden.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um

eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Prüfmedikation und das jeweils zugehörige Placebo waren identisch hinsichtlich ihres Aussehens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auch auf Endpunktebene ergeben sich keine Aspekte, die zu einer hohen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-273 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BIA-2093-201

Studie: BIA-2093-201_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienpublikation zur Studie BIA-2093-201 (Elger et al., 2007)	Studienpublikation

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie BIA-2093-201 handelt es sich um eine randomisierte Studie, jedoch gibt es in der Publikation keine Angabe zur Erzeugung der Randomisierungssequenz.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
In der Studienpublikation liegen keine Informationen zur Erzeugung der Randomisierungssequenz vor.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut Studienpublikation waren sowohl Patienten als auch behandelnde Personen verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut Studienpublikation waren sowohl Patienten als auch behandelnde Personen verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Bei der Studie BIA-2093-201ist die Zusammensetzung der Begleitmedikationen auffällig, Details hierzu werden in Abschnitt 4.3.2.1.2.2 erläutert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als hoch bewertet. Dies liegt an der auffälligen Zusammensetzung der Begleitmedikationen, Details hierzu werden in Abschnitt 4.3.2.1.2.2 erläutert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut Studienpublikation waren sowohl Patienten als auch behandelnde Personen verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt dazu, dass auch auf Endpunktebene das

Verzerrungspotenzial als hoch bewertet wird.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Laut Studienpublikation waren sowohl Patienten als auch behandelnde Personen verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt dazu, dass auch auf Endpunktebene das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut Studienpublikation waren sowohl Patienten als auch behandelnde Personen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt dazu, dass auch auf Endpunktebene das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet wird.

Tabelle 4-274 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BIA-2093-301

Studie: BIA-2093-301_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienpublikation zur Studie BIA-2093-301 (Elger et al., 2009)	Studienpublikation

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie BIA-2093-301 handelt es sich um eine randomisierte Studie, jedoch gibt es in der Publikation keine Angabe zur Erzeugung der Randomisierungssequenz.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
In der Studienpublikation liegen keine Informationen zur Erzeugung der Randomisierungssequenz vor.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie in der für das Dossier relevanten Phase verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie in der für das Dossier relevanten Phase verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben. Es gibt ebenfalls keine Hinweise auf eine inadäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, jedoch gibt es hierzu keine Angaben in der Studienpublikation.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Laut der Studienpubikation wurde die Studie in der für das Dossier relevanten Phase verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Laut der Studienpubikation wurde die Studie in der für das Dossier relevanten Phase verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Laut der Studienpubikation wurde die Studie in der für das Dossier relevanten Phase verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Tabelle 4-275 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BIA-2093-302

Studie: BIA-2093-302_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienpublikation zur Studie BIA-2093-302 (Ben-Menachem, 2010)	Studienpublikation

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie BIA-2093-302 handelt es sich um eine randomisierte Studie, bei der die Patienten zufällig auf vier Gruppen aufgeteilt wurden.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt..

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Tabelle 4-276 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BIA-2093-303

Studie: BIA-2093-303_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienpublikation zur Studie BIA-2093-303 (Gil-Nagel, 2009)	Studienpublikation

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie BIA-2093-303 handelt es sich um eine randomisierte Studie, bei der die Patienten zufällig auf drei Gruppen aufgeteilt wurden.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt..

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Tabelle 4-277 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BIA-2093-304

Studie: BIA-2093-304_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienpublikation zur Studie BIA-2093-304 (Sperling, 2015)	Studienpublikation

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie BIA-2093-304 handelt es sich um eine randomisierte Studie, bei der die Patienten zufällig auf drei Gruppen aufgeteilt wurden.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anfallsfreiheit _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt..

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Endpunkt: 50%-Responder-Rate _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
   Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QOLIE-31.P _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Laut der Studienpubikation wurde die Studie verblindet für Patienten und behandelnde Personen durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte 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 Anzeichen 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 Anzeichen 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 behandelnden Personen

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:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. 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 behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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 Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung 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 dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen 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. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene 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: _____

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:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen 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 Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Begründung für die Einstufung: