

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Perampanel (Fycompa®)

Eisai GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Eisai Europe Limited

Modul 4B

*Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen
bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer
generalisierter Epilepsie*

Medizinischer Nutzen und medizinischer
Zusatznutzen, Patientengruppen mit
therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.11.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	71
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	81
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	82
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	84
4.3.1.3.1.1 Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – RCT.....	85

4.3.1.3.1.2	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – RCT	88
4.3.1.3.1.3	Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – RCT	91
4.3.1.3.1.4	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – RCT	94
4.3.1.3.1.5	QOLIE-31-P – RCT	97
4.3.1.3.1.6	Gesamtmortalität – RCT	119
4.3.1.3.1.7	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT	122
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – RCT	125
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT	128
4.3.1.3.1.10	Unerwünschte Ereignisse: Missbrauchpotential – RCT	131
4.3.1.3.1.11	Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – RCT	134
4.3.1.3.1.12	Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition – RCT	137
4.3.1.3.1.13	Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) – RCT	140
4.3.1.3.1.14	Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) – RCT	143
4.3.1.3.1.15	Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ) – RCT	146
4.3.1.3.1.16	Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) – RCT	149
4.3.1.3.1.17	Unerwünschte Ereignisse: Status epilepticus und Konvulsionen – RCT	152
4.3.1.3.1.18	Unerwünschte Ereignisse: medikamenten-bezogene hepatische Störungen – RCT	155
4.3.1.3.1.19	Unerwünschte Ereignisse: Kardiale UE und auffällige EKG – RCT	158
4.3.1.3.1.20	Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag – RCT	161
4.3.1.3.1.21	Unerwünschte Ereignisse: Stürze – RCT	164
4.3.1.3.1.22	Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung – RCT	167
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	170
4.3.1.3.2.1	Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse – RCT	172
4.3.1.3.2.2	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase)– Subgruppenanalyse – RCT	179

4.3.1.3.2.3	Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse – RCT	186
4.3.1.3.2.4	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase)– Subgruppenanalyse – RCT	193
4.3.1.3.2.5	QOLIE–31 P – Subgruppenanalyse – RCT	200
4.3.1.3.2.6	Gesamtmortalität – Subgruppenanalyse – RCT	200
4.3.1.3.2.7	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse – RCT	200
4.3.1.3.2.8	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – Subgruppenanalyse – RCT	208
4.3.1.3.2.9	Unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse – RCT ...	215
4.3.1.3.2.10	Unerwünschte Ereignisse: Missbrauchpotential – RCT	222
4.3.1.3.2.11	Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – RCT	222
4.3.1.3.2.12	Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition – RCT	222
4.3.1.3.2.13	Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) – RCT	229
4.3.1.3.2.14	Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) – RCT	229
4.3.1.3.2.15	Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ) – Subgruppenanalyse – RCT	236
4.3.1.3.2.16	Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) – Subgruppenanalyse – RCT	236
4.3.1.3.2.17	Unerwünschte Ereignisse: Status epilepticus und Konvulsionen – Subgruppenanalyse – RCT	236
4.3.1.3.2.18	Unerwünschte Ereignisse: medikamenten-bezogene hepatische Störungen – Subgruppenanalyse – RCT	236
4.3.1.3.2.19	Unerwünschte Ereignisse: Kardiale UE und auffällige EKG – Subgruppenanalyse – RCT	236
4.3.1.3.2.20	Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag – Subgruppenanalyse – RCT	237
4.3.1.3.2.21	Unerwünschte Ereignisse: Stürze – Subgruppenanalyse – RCT ...	237
4.3.1.3.2.22	Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung – Subgruppenanalyse – RCT	237
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	244
4.3.2	Weitere Unterlagen	249
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	249
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	249
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	250
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	250
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	250

4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	253
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	253
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	253
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	253
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	254
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	254
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	255
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	255
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	256
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	256
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	256
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	256
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	257
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	257
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	257
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	257
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	260
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	265
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	265
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	265
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	266
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	266
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	266
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	267
4.7	Referenzliste.....	268
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		274
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		279
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		282
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		283
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		301
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		319

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-10: Operationalisierung der Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)).....	85
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-12: Ergebnisse für die Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-13: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase).....	88
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-15: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90

Tabelle 4-16: Operationalisierung der Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	91
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-18: Ergebnisse für die Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-19: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase)	94
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-22: Operationalisierung der Lebensqualität anhand QOLIE-31-P.....	97
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für QOLIE-31-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-24: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Energie / Müdigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)	99
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Energie / Müdigkeit“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studiervisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase).....	99
Tabelle 4-26: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase).....	101
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studiervisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell – (Doppelblind-Phase).....	101
Tabelle 4-28: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)	103
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studiervisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase).....	103

Tabelle 4-30: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase).	105
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvsiste aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase).....	105
Tabelle 4-32: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase).....	107
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvsiste aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase).....	107
Tabelle 4-34: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase) .	109
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvsiste aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase).....	109
Tabelle 4-36: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)	111
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvsiste aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase).....	111
Tabelle 4-38: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für das QOLIE-31-P Item „Gesundheitszustand“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)	113
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Item „Gesundheitszustand“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvsiste aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase).....	113
Tabelle 4-40: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Items „Belastung (Distress)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)	115
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Items „Belastung (Distress)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvsiste aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase).....	115
Tabelle 4-42: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)	117
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvsiste aus RCT mit dem	

zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase)	117
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Gesamtmortalität	119
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-46: Ergebnisse für (Anzahl der Todesfälle) Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt .	122
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	125
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse gesamt.....	128
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse gesamt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Missbrauchpotential – RCT	131
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Missbrauchpotential in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Missbrauchpotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – RCT.....	134
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition.....	137
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ)	140
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-68: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ).....	143
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ).....	146
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ).....	149
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Status epilepticus und Konvulsionen	152
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Status epilepticus und Konvulsionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Status epilepticus und Konvulsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: medikamenten-bezogene hepatische Störungen	155
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: medikamenten-bezogene hepatische Störungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: medikamenten-bezogene hepatische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-83: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Kardiale UE und auffällige EKG	158
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Kardiale UE und auffällige EKG in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kardiale UE und auffällige EKG aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-86: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag	161
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-89: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Stürze.....	164
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Stürze in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-92: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung	167
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-95: Interaktions-p-Werte für die Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Subgruppen für die Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-97: Interaktions-p-Werte für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-99: Interaktions-p-Werte für die Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	186

Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Subgruppen für die Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-101: Interaktions-p-Werte für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus RCT	193
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-103: Interaktions-p-Werte für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-105: Interaktions-p-Werte für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-106: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-107: Interaktions-p-Werte für unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-108: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-109: Interaktions-p-Werte für UE: Aufmerksamkeit oder Kognition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222
Tabelle 4-110: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223
Tabelle 4-111: Interaktions-p-Werte für unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-112: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-113: Interaktions-p-Werte für unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Tabelle 4-114: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	250
Tabelle 4-116: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	251
Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	251

Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	252
Tabelle 4-119: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	252
Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	254
Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	254
Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	255
Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	256
Tabelle 4-124: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	265
Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 332	301
Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 332.....	320

Eigene Tabellen

Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	22
Tabelle 4-B: Patientenrelevante therapeutische Effekte und korrespondierende Endpunkte in den Studien.....	24
Tabelle 4-C: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	39
Tabelle 4-D: Patientenrelevante therapeutische Effekte und korrespondierende Endpunkte in den Studien.....	49
Tabelle 4-E: Subgruppenanalysen der Studie 332	63
Tabelle 4-F: Im Dossier verwendete Endpunkte.....	260
Tabelle 4-G: Ausmaß des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie	262
Tabelle 4-H: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Perampanel	263
Tabelle 4-I: Liste der eingeschlossenen Perampanel Studien und zugehörige Quellen.....	268
Tabelle 4-10 (Anhang): Suche nach RCT mit Perampanel in Embase	275
Tabelle 4-11 (Anhang): Suche nach RCT mit Perampanel in Medline	276
Tabelle 4-12 (Anhang): Suche nach RCT mit Perampanel in Cochrane Register of Controlled Trials	277
Tabelle 4-13 (Anhang): Suche nach RCT mit Perampanel in Cochrane Database of Systematic Reviews.....	277
Tabelle 4-14 (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	279
Tabelle 4-15 (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	280
Tabelle 4-16 (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ICTRP.....	280
Tabelle 4-17 (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund	280

AbbildungsverzeichnisSeite

Abbildung 1: Algorithmus zur Pharmakoresistenz	36
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Perampanel im Anwendungsgebiet.....	71
Abbildung 4: Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a)).....	176
Abbildung 5: Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle:(Eisai 2017a))	177
Abbildung 6: Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	178
Abbildung 7: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	183
Abbildung 8: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	184
Abbildung 9: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a)).....	185
Abbildung 10: Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	190
Abbildung 11: Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	191
Abbildung 12: Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	192

Abbildung 13: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a)).....	197
Abbildung 14: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a)).....	198
Abbildung 15: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	199
Abbildung 16: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	205
Abbildung 17: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	206
Abbildung 18: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a)).....	207
Abbildung 19: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	212
Abbildung 20: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	213
Abbildung 21: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a)).....	214
Abbildung 22: Unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a)).....	219
Abbildung 23: Unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	220
Abbildung 24: Unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	221
Abbildung 25: Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	226
Abbildung 26: Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	227
Abbildung 27: Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a)).....	228
Abbildung 28: Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a)).....	233
Abbildung 29: Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	234

Abbildung 30: Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	235
Abbildung 31: Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	241
Abbildung 32: Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	242
Abbildung 33: Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))	243
Abbildung 34: Patientenfluss gemäß CONSORT in Studie 332.....	318

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Unerwünschtes Ereignis (engl. Adverse Event)
AED	Antiepileptikum (engl. Antiepileptic Drug)
AEDs	Antiepileptika (engl. Antiepileptic Drugs)
ALT	Alanin Aminotransferase (engl. alanine aminotransferase)
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (engl. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)
ANCOVA	Kovarianz-Analyse (engl. Analysis of Covariance)
AS	Analysis Set
AST	Aspartat-Aminotransferase (aspartate aminotransferase)
BMI	Body-Mass-Index
CGI-C	Clinical Global Impression of Change
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRO	Auftragsforschungsinstitut (engl. Contract Research Organisation)
CSR	Studienbericht (engl. Clinical Study Report)
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CT	Computertomografie (engl. computed tomography)
CTR	Studienregister (engl. Clinical Trials Register)
CYP	Cytochrom
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (engl. electronic case report form)
EEG	Elektroenzephalografie (engl. electroencephalogram)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA/EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency, seit 2010 mit EMA abgekürzt)
EOS	Studienende (engl. end-of-study)
EU	Europäische Union

F	Weiblich (engl. female);
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCRU	Healthcare Resource Utilization
HIV	Humane Immundefizienz-Virus (engl. human immunodeficiency virus)
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ILAE	International League Against Epilepsy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Incidence Rate Ratio
ITT	Intention to treat
ITT-FAS	Intention to treat Full Analysis Set
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (engl. Interactive Voice Response System)
IZE	Informationszentrum Epilepsie
KI	Konfidenz Intervall
LC-MS	Flüssigchromatografie mit Massenspektromie (engl. liquid chromatography with tandem mass spectrometry)
LOCF	Last Observation Carried Forward
LSMean	Least Squares Mean
M	Männlich
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NCGC	National Clinical Guideline Centre
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamisch
PGTC	Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle (engl. primary generalized tonic-clonic)
PK	Pharmakokinetisch
PP	Per protocol
QOL	Lebensqualität (engl. Quality of Life)

QOLIE-31	Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten (engl. Quality of Life in Epilepsy Questionnaire)
QOLIE-31-P	Patienten-gewichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten (engl. Patient Weighted Quality Of Life In Epilepsy Questionnaire)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SMR	Standardisierte Mortalitätsrate
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUDEP	Plötzlichen unerwarteten Tod bei Epilepsie (engl. sudden unexpected death in epilepsy)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis; Unerwünschte Ereignisse
UK	Vereinigtes Königreich (engl. United Kingdom)
ULN	Upper limit of normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (engl. United States of America)
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist die Evidenz zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten aus randomisiert-kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials (RCTs)) hinsichtlich des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Perampanel (Fycompa®) als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie gegenüber der im selben Anwendungsgebiet eingesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten?

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie wird durch den Nachweis des Zusatzeffekts (Add-on-Effekts) von Perampanel gegenüber einer zum Zeitpunkt des Studienbeginns bestehenden patientenindividuellen Therapie, die jedoch nicht ausreichend war, um eine akzeptable Reduktion der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle oder gar Anfallsfreiheit zu bewirken, erbracht. Dazu wird ein direkter Vergleich von Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes vs. Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes, bei Patienten die bis zu drei Antiepileptika (AEDs) in stabiler Dosierung erhalten haben, betrachtet.

Eine auf einen oder mehrere spezifische Wirkstoffe ausgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht zielführend, da dieses Vorgehen die hochgradig patientenindividuellen Entscheidungen für die Therapieansätze bei diesen Patienten nur ungenügend reflektieren kann. Eine Betrachtung des Add-on-Effekts, den die neue Substanz zu einer bestehenden patientenindividuellen antiepileptischen Therapie nach Wahl des Arztes aufweist, ist hingegen geeignet, den Zusatznutzen, den die neue Substanz für diese Patienten im Therapiealltag haben wird, nachzuweisen.

Datenquellen

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie wird die multizentrische Phase-III-Studie 332 herangezogen, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wird.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel in der Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie anhand des Nachweises des Zusatzeffekts den Perampanel als Zusatztherapie zu einer bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie aus bis zu drei antiepileptischen Wirkstoffen, kontrolliert durch die Zugabe von Placebo, erbracht.

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

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

- a. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
 - ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - sonstige Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
- b. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
 - Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“

oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergaben, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Verfahrensordnung des G-BA nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V definiert den patientenrelevanten Effekt in §3 Absatz 1 als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität (G-BA 2017).

Tabelle 4-B: Patientenrelevante therapeutische Effekte und korrespondierende Endpunkte in den Studien

Patientenrelevanter Effekt) (G-BA 2017)		Endpunkte in den Studien
Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer	Responder-Rate	Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))
		Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))
	Anfallsfreiheit	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle erreichen (Erhaltungs-Phase)
		Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle erreichen (Erhaltungs-Phase)
Verbesserung der Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	QOLIE-31-P (vom Patienten gewichtete Lebensqualität bei Epilepsie (engl. Quality of Life in Epilepsy - Problems))
Verlängerung des Gesamtüberlebens		Mortalität

Patientenrelevanter Effekt) (G-BA 2017)		Endpunkte in den Studien
Verringerung der Nebenwirkungen		Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt
		Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
		Unerwünschte Ereignisse gesamt*
		Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*
*: supportiver Endpunkt QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire		

Als Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse werden die folgenden UE betrachtet: UE, die im Zusammenhang stehen mit Missbrauchspotential, suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten, Aufmerksamkeit oder Kognition, Feindseligkeit/Aggression, Psychose und psychotischer Störung, Status epilepticus und Konvulsionen, medikamentenbezogenen hepatischen Störungen, kardialen UE und auffälligem EKG, Hautausschlag, Stürzen sowie Unfällen oder Verletzung. Diese UE werden in Studie 332 a priori als UE von besonderem Interesse festgelegt und gemäß engem und breitem MedDRA SMQ zusammengefasst. Einzig die UE, die im Zusammenhang mit Feindseligkeit/Aggression oder Psychose und psychotischer Störung stehen, wurden sowohl nach breitem und engem MedDRA SMQ als auch ausschließlich nach engem MedDRA SMQ aufgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Verringerung der Anfallshäufigkeit und Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle

Im vorliegenden Dossier wurden die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Zeitraum der 13-wöchigen Erhaltungs-Phase, sowie dem Erreichen einer Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle im selben Zeitraum bewertet. Als Responder-Rate wurde der Anteil von Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase) vs. Baseline definiert.

Die Verringerung der Gesamtanzahl der Anfälle stellt - in den Fällen, in denen das Erreichen von vollständiger Anfallsfreiheit nicht möglich ist - das nächst bedeutendste Behandlungsziel dar. Insbesondere bei Patienten mit einer langjährigen Erkrankungshistorie, die bereits eine Zusatztherapie mit einem oder mehreren AEDs erhalten, wird üblicherweise vollständige Anfallsfreiheit nur noch in seltenen Fällen erreicht, so dass für diese Patienten in den meisten Fällen die möglichst deutliche und spürbare Reduktion der Gesamthäufigkeit der Anfälle in den

Vordergrund rückt – wobei natürlich immer noch das Erreichen der vollständigen Anfallsfreiheit das übergeordnete, aber in diesen Patienten schwer zu erreichende Behandlungsziel ist.

Eine Reduktion der Gesamthäufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle um $\geq 50\%$ in der Erhaltungsphase erreichten 64,2% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten. Im selben Zeitraum erreichten 39,5% der Patienten unter Placebo und Basistherapie ebenfalls eine Reduktion der Gesamthäufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle um $\geq 50\%$. Das adjustierte Relative Risiko (RR) für die Reduktion der Gesamthäufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle um $\geq 50\%$ für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 1,63 [95%-Konfidenz Intervall (KI): 1,19; 2,23]. Damit wird unter Perampanel und Basistherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der Gesamthäufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle erreicht.

Zusätzlich wurde die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle, welche die für den Patienten physisch und psychisch belastendste Ausprägung eines primär generalisierten Anfalls darstellt und mit einem erheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert ist, nachgewiesen.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass vollständige Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens das übergeordnete Behandlungsziel der Epilepsitherapie darstellt und dieses Ziel trotz der allgemein besseren Langzeitprognose, die Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien gegenüber Patienten mit symptomatischen / kryptogenen Epilepsien mit fokalen Anfällen zugesprochen wird, bei einem bedeutsamen Anteil von Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien nicht erreicht wird. Dies gilt für die Studienpopulation der Studie 332, da die Diagnosestellung im Durchschnitt über 15 Jahre zurücklag und ein erheblicher Anteil von Patienten begleitend zwei (46,0%) oder drei (19,6%) antiepileptische Wirkstoffe als Basistherapie erhielten.

Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle während der gesamten 13-wöchigen Erhaltungsphase erreichten 30,9% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten. Im selben Zeitraum erreichten 12,3% der Patienten unter Placebo und Basistherapie ebenfalls Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Vor Randomisierung hatte die mediane Frequenz primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei 2,5 Anfällen pro 28 Tagen gelegen. Das adjustierte RR für Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle unter Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 2,50 [95%-KI: 1,29; 4,86]. Damit wird unter Perampanel und Basistherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle erreicht.

Im Hinblick auf Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ergibt sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der

Gesamthäufigkeit der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle, welche die physisch und psychisch belastendste Anfallsform im Rahmen der idiopathischen generalisierten Epilepsien darstellt, sowie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Erhaltungsphase sowie dem Erreichen einer Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle im selben Zeitraum konsistent zu Gunsten der Zusatztherapie mit Perampanel.

Damit ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie eine beträchtliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zudem eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle.

Verringerung der Anfallshäufigkeit und Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle

Im vorliegenden Dossier wurden die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen im Zeitraum der 13-wöchigen Erhaltungs-Phase, sowie dem Erreichen einer Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle im selben Zeitraum bewertet. Als Responder-Rate wurde der Anteil von Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase) vs. Baseline definiert.

Eine Reduktion der Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle um $\geq 50\%$ erreichten 45,7% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten. Im selben Zeitraum erreichten 34,6% der Patienten unter Placebo und Basistherapie ebenfalls eine Reduktion der Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle um $\geq 50\%$. Das adjustierte RR für die Reduktion der Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle um $\geq 50\%$ für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 1,32 [95%-KI: 0,90; 1,94]. Damit wird unter Perampanel und Basistherapie eine numerisch höhere Reduktion der Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle erreicht, die aber nicht das geforderte Signifikanzniveau von 0,05 erreicht.

Zusätzlich wurde die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle nachgewiesen.

Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle während der gesamten 13-wöchigen Erhaltungsphase erreichten 23,5% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten. Im selben Zeitraum erreichten 4,9% der Patienten unter Placebo und Basistherapie ebenfalls Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle. Vor Randomisierung hatte die mediane Frequenz jeglicher Anfälle bei 5 Anfällen pro 28 Tagen gelegen. Das adjustierte RR für Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle unter Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 4,75 [95%-KI: 1,69; 13,35]. Damit wird unter Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs

in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle erreicht.

Im Hinblick auf Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ergibt sich eine numerisch höhere Reduktion der Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle, welche aber nicht das geforderte Signifikanzniveau von 0,05 erreicht, sowie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen in der Erhaltungsphase sowie dem Erreichen einer Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle im selben Zeitraum konsistent zu Gunsten der Zusatztherapie mit Perampanel.

Damit ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie eine numerische Verbesserung hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit von jeglichen Anfällen und zudem eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im vorliegenden Dossier wurden der Einfluss von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten durch den spezifischen im Anwendungsgebiet validierten Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten (engl. Quality of Life in Epilepsy Questionnaire) (QOLIE-31-P) ermittelt. Der QOLIE-31-P ist ein in klinischen Studien zu idiopathisch generalisierten Epilepsien verbreitet eingesetzter Fragebogen, der mit über 30 Items in sieben Domänen die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abdeckt.

Sowohl im Gesamtscore als auch in den einzelnen Items zeigt sich eine Verbesserung gegenüber dem Baselinewert für die Patienten, die Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie erhielten. Dabei erreichten Perampanel und Basistherapie in allen Fällen eine größere positive Veränderung gegenüber dem Baselinewert als Placebo und Basistherapie. Für das Item „Tägliche Aktivitäten“ und den QOLIE-31-P Gesamtscore fällt der Unterschied zu Baseline basierend auf einem gemischten Modell statistisch signifikant gegenüber dem Baselinewert aus.

In keinem Fall erreichte das Ergebnis jedoch das geforderte Signifikanzniveau gegenüber der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielt, auch wenn in einigen Items für letztere Gruppe eine numerische, aber nicht signifikante Verschlechterung zu Baseline zu verzeichnen ist; dies betrifft die Items „Energie / Müdigkeit“, „Gefühlszustand (Stimmung)“ und „Auswirkung des Medikaments“.

Limitierend muss im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den QOLIE-31-P vermerkt werden, dass für 50,6% der Patienten unter Perampanel und Basistherapie und für 54,3% der Patienten unter Placebo und Basistherapie auswertbare Fragebögen vorlagen. Bei den restlichen Patienten konnte der Fragebogen entweder nicht eingesetzt werden (fehlende Validierung für die Sprache oder die Altersgruppe), oder er wurde nicht zurückgesendet. Daher kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur supportiv betrachtet und werden bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht als eigenständiger Endpunkt einbezogen.

Gesamtmortalität

Im vorliegenden Dossier wurde die Gesamtmortalität über die im Rahmen einer Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)-Meldung dokumentierten Todesfälle ermittelt.

Sowohl in der Gruppe der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten als auch in der Gruppe der Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, ist im Verlauf der Studie jeweils ein Todesfall aufgetreten.

Daher ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie hinsichtlich des Auftretens von Todesfällen, die im Rahmen der SUE-Meldung dokumentiert wurden, weder ein Vorteil noch ein Nachteil gegenüber Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten.

Verträglichkeit

Im vorliegenden Dossier wurden die Verträglichkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Gesamtrate von SUE, der Anzahl der Patienten, die wegen UE die Studie abbrachen und der Gesamtrate von UE im Zeitraum der bis zu 21-wöchigen Doppelblind-Phase, dargestellt. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden zum einen die Gesamtrate von SUE und zum anderen der Anteil der Patienten, die die Studie auf Grund von UE abbrachen, herangezogen. Da die Gesamtrate der UE auch nicht-patientenrelevante Ereignisse enthält und Ereignisse von sehr unterschiedlicher Konsequenz für den Patienten zusammenfasst, wurde diese lediglich supportiv dargestellt.

Insgesamt berichteten 7,4% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten, ein SUE während der Doppelblindphase. Im selben Zeitraum berichteten 8,5% der Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, ein SUE. Das adjustierte RR für das Auftreten von SUE für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 0,87 [95%-KI: 0,31; 2,47]. Damit ergibt sich für Perampanel und Basistherapie keine erhöhte Inzidenz von SUE.

Insgesamt brachen 11,1% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten, die Studie während der Doppelblindphase wegen UE ab. Im selben Zeitraum brachen 6,1% der Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, wegen UE die Studie ab. Das adjustierte RR für das Abbrechen der Studie wegen UE für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 1,82 [95%-KI: 0,64; 5,20]. Damit ergibt sich für Perampanel und Basistherapie ein numerischer Nachteil hinsichtlich des Abbrechens der Studien wegen UE. Allerdings legen die Grenzen des 95%-KI keinen statistisch signifikanten Unterschied zu den Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, nahe.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Verträglichkeit konsistent und werden auch durch die Ergebnisse der supportiv dargestellten Gesamtrate der UE und der UE von besonderem Interesse weiter untermauert.

Daher ergibt sich für Patienten, die Perampanel und Basistherapie erhielten, bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie hinsichtlich der Verträglichkeit, dargestellt anhand der Endpunkte Gesamtrate von SUE und Anzahl von Patienten, die wegen UE die Studie abbrachen weder ein Vorteil noch ein Nachteil gegenüber Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten.

Subgruppenanalysen

Im Rahmen des Dossiers wurden für alle Endpunkte, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, Subgruppenanalysen durchgeführt. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für die UE von besonderem Interesse durchgeführt, wenn bei diesen mehr als 10 Ereignisse in einem der beiden Behandlungsarme auftraten. Dabei werden alle a priori im klinischen Studienprotokoll geplanten und im Clinical Study Report (CSR) beschriebenen Subgruppenanalysen herangezogen. Im Einzelnen umfassen die a priori festgelegten Subgruppen das Alter, das Geschlecht, die Herkunft, die Region, die einzelnen Länder (gruppiert), und die sechs häufigsten Antiepileptikum (AED) in der Basistherapie (Lamotrigin, Valproat, Levetiracetam, Topiramate, Zonisamid und Ergenyl Chrono).

Für keinen Endpunkt ergab sich ein Beleg für eine Interaktion, gemessen mithilfe des Interaktion P-Werts, zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Eine Beurteilung des Zusatznutzens auf Ebene der Subgruppen ist damit für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie nicht zielführend.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Zusammenfassend ergibt sich für Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes vs. Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes bei Patienten die

bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung erhalten haben ein Hinweis auf eine beträchtliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zudem eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle sowie eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Perampanel werden durch supportive Ergebnisse in der Lebensqualität unterstützt und abgesichert. In der Zusammenschau von SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, ergibt sich, dass Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie die Nebenwirkungslast gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht maßgeblich erhöht und als sehr verträglich angesehen werden kann.

Damit ergibt sich für Perampanel ein Zusatznutzen als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit bis hin zur Anfallsfreiheit, ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schmälert. Auf Grundlage dieser Einschätzung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie als mindestens beträchtlich bewertet.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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.

Wie ist die Evidenz zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten aus RCTs hinsichtlich des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Perampanel (Fycompa®) als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie gegenüber der im selben Anwendungsgebiet eingesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten?

Patientenpopulation und Intervention

In der vorliegenden Aufarbeitung werden Epilepsiepatienten ab 12 Jahren untersucht, die eine medikamentöse Zusatztherapie zur Behandlung ihrer primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle, die im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie auftreten, erhalten. Die zu untersuchende Intervention ist Perampanel, der erste für die Epilepsitherapie zugelassene selektive, nicht-kompetitive α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (AMPA)-Rezeptor-Antagonist, indiziert zur Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

Das Kriterium der Zusatztherapie wird für die Patientenpopulation als erfüllt betrachtet, wenn Perampanel (bzw. Placebo) zu einer aus ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung bestehenden patientenindividuellen Basistherapie gegeben wird.

Vergleichstherapie

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie wird durch den Nachweis des Zusatzeffekts (Add-on-Effekts) von Perampanel gegenüber einer zum Zeitpunkt des Studienbeginns bestehenden patientenindividuellen Therapie, die jedoch nicht ausreichend war, um eine akzeptable Reduktion der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle oder gar Anfallsfreiheit zu bewirken, erbracht. Dazu wird ein direkter Vergleich von Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes vs. Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes, bei Patienten die bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung erhalten haben, betrachtet. Der Term „nach Wahl des Arztes“ bezieht sich im vorliegenden Dossier hinsichtlich der Basistherapie auf die zum Zeitpunkt des Studienbeginns bestehende patientenindividuelle Therapie aus bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung, diese patientenindividuelle Therapie wurde nicht im Rahmen des Studienprotokolls festgelegt.

Der Begriff „nach Wahl des Arztes“ bezieht sich im vorliegenden Dossier hinsichtlich der Basistherapie auf die zum Zeitpunkt des Studienbeginns bestehende patientenindividuell festgelegte Therapie aus bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Formulierung „Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes vs. Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes, bei Patienten die bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung erhalten haben“ verzichtet und stattdessen „Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie“ verwendet.

Wie in Modul 3.1 ausgeführt, stellt eine patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie leiden, dar. Eine auf einen oder mehrere spezifische Wirkstoffe ausgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht zielführend, da dieses Vorgehen die hochgradig patientenindividuellen Entscheidungen für die Therapieansätze bei diesen Patienten nur ungenügend reflektieren kann. Eine Betrachtung des Add-on-Effekts, den die neue Substanz zu einer bestehenden patientenindividuellen antiepileptischen Therapie nach Wahl des Arztes aufweist, ist hingegen geeignet, den Zusatznutzen, den die neue Substanz für diese Patienten im Therapiealltag haben wird, nachzuweisen.

Endpunkte und Studientypen

Nutzen und Zusatznutzen von Perampanel werden hinsichtlich therapeutischer Effekte gemäß dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA durch geeignete patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder

Verringerung von Nebenwirkungen auf Basis von klinischen, methodisch hochwertigen RCTs untersucht.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Population

Es werden Epilepsiepatienten ab 12 Jahren betrachtet, die an primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie leiden.

Entsprechend der Fachinformation wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit für Perampanel wie folgt ermittelt: „Fycompa® wurde in einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (Studie 332) als Zusatztherapie bei Patienten ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen etabliert. Geeignete Patienten mit einer Behandlung mit 1 bis 3 Antiepileptika in stabiler Dosierung, bei denen während der bis zu 8-wöchigen Baseline-Phase mindestens 3 primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufgetreten waren, wurden für eine Behandlung mit Fycompa® oder Placebo randomisiert.“

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

- Epilepsiepatienten ab 12 Jahren
- Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie
- Patienten, die unter einem bis drei gleichzeitig angewendeten AEDs keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht hatten

- Patienten mit wenigstens drei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen während der bis zu achtwöchigen Baseline-Phase

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

Die Anforderung „Zusatztherapie“ ergibt sich aus der Reihenfolge, in welcher verschiedene medikamentöse Therapieoptionen bei Epilepsiepatienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie üblicherweise wahrgenommen werden. Dabei wird die Auswahl der medikamentösen Therapie bei neu diagnostizierten Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathisch generalisierten Epilepsien, wie bei allen Formen der Epilepsie, individuell für jeden Patienten getroffen.

Bei den wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) steht, dass bei generalisierten oder unklassifizierbaren Epilepsien Valproat weiterhin als wirksamstes Mittel gilt. Nach den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) muss „in einer auf den Einzelfall abgestimmten besonders sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung geprüft werden, inwieweit vor dem Einsatz von Valproat andere Antiepileptika angewendet werden können. Alternativen sind Lamotrigin, Levetiracetam (nur als Zusatztherapie, insbesondere bei juveniler myoklonischer Epilepsie), Perampanel und Topiramat. Die Patientinnen sind über die Risiken einer Behandlung und über die Anwendung einer wirksamen Verhütung aufzuklären“. In der Erläuterung der DGN-Leitlinie wird im Zusammenhang mit generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien die SANAD-Studie aufgeführt. In dieser wurden die üblichen ersten Monotherapien bei Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien untersucht, Valproat, Topiramat und Lamotrigin. Hinsichtlich des Wirksamkeits-/Nebenwirkungsprofils weist Valproat dabei eine Überlegenheit gegenüber Topiramat und Lamotrigin auf. Anfallsfreiheit ist das oberste Behandlungsziel einer antiepileptischen Therapie.

Bei erfolgloser Ersttherapie sollte entsprechend des Schemas zur Pharmakoresistenz (Abbildung 1) vorgegangen werden (Schiller 2008).

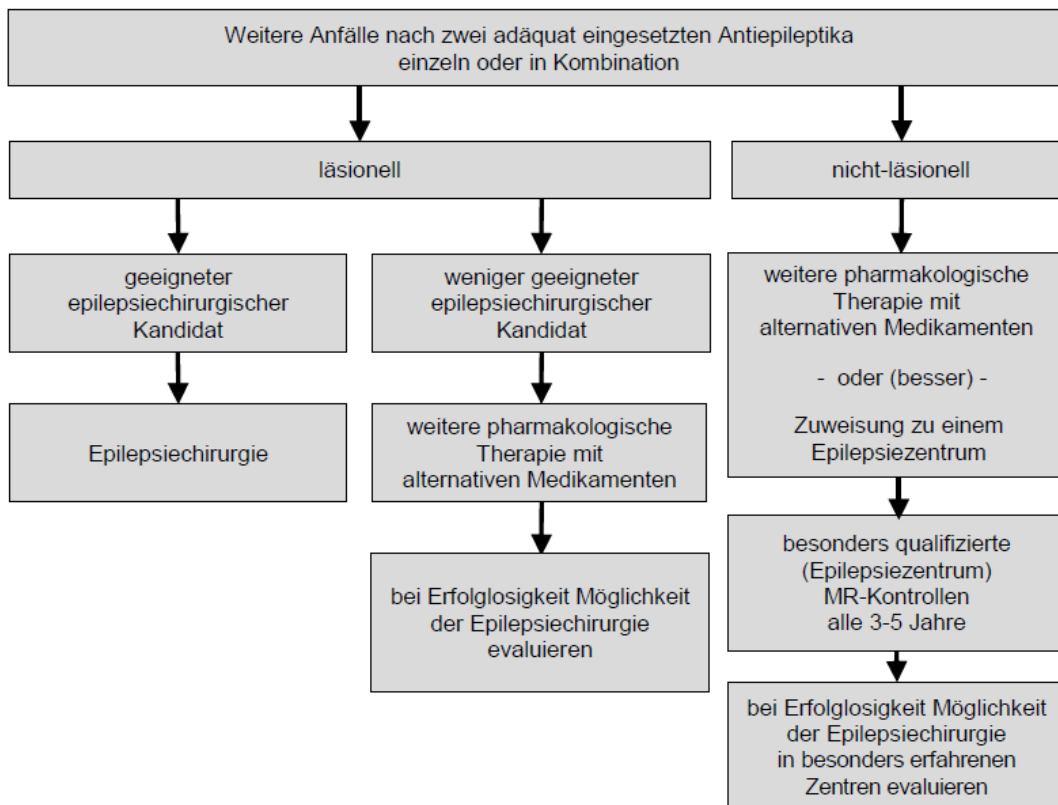
Algorithmus zur Pharmakoresistenz

Abbildung 1: Algorithmus zur Pharmakoresistenz

Als weitere einsetzbare AEDs stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung, wobei insbesondere bei Levetiracetam (dieses ist jedoch nur als Zusatztherapie zugelassen) und Lamotrigin darauf hingewiesen wird, dass diese in der Regel bei idiopathisch generalisierten Epilepsien keine Anfälle provozieren und therapeutisch wirksam sind. Als Einschränkung wird für Lamotrigin eine gelegentliche Zunahme myoklonischer Anfälle bei Patienten mit juveniler Myoklonus-Epilepsie beschrieben. Es ist dabei zu beachten, dass für die komplexe Abfolge von AEDs zur Behandlung von Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien, die individuell für jeden Patienten getroffene Therapieentscheidung zentral ist. Die Anforderung wird bei allen Studien, die eine Zusatztherapie betrachten, als erfüllt angesehen.

Die Art und Anzahl der Anfälle sollte über ein Anfallstagebuch oder mittels einer anderen akzeptablen Methode dokumentiert worden sein. Die Darstellung sollte darüber Aufschluss geben können, um welche Anfälle, die im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie auftreten können, es sich im Einzelnen handelt. Insbesondere sollten die Anfallstagebücher zuverlässig primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle dokumentieren.

Intervention und Vergleichstherapie

Intervention:

Perampanel ist die zu prüfende Intervention. Die Bewertung von Perampanel erfolgt für alle gemäß Fachinformation nachweislich wirksamen Dosierungen, die in der pivotalen Studie geprüft wurden.

Vergleichstherapie:

Die Zusatztherapie primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle, die im Rahmen von idiopathischer generalisierter Epilepsie auftreten, erfolgt immer patientenindividuell mit AED, wobei sowohl die Wirksamkeit und Verträglichkeit der bisher angewendeten Therapieoptionen als auch Kontraindikationen und Präferenzen hinsichtlich der noch nicht angewendeten Therapieoptionen für jeden einzelnen Patienten vom behandelnden Arzt berücksichtigt werden müssen. Dieses patientenindividuelle Vorgehen entspricht national wie international dem gegenwärtigen allgemein anerkannten Behandlungsstandard, also dem „Standard of Care“. Somit gibt es keine bevorzugten oder festgelegten Kombinationstherapien oder Therapiealgorithmen, die hinsichtlich einer medizinisch-pharmakologischen Rationale oder der Verschreibungsrealität als eher zu präferieren anzusehen wären. Der Nachweis des Zusatznutzens einer neuen Zusatztherapie zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle ist gegenüber einer patientenindividuellen antiepileptischen Therapie nach Wahl des Arztes zu führen. Eine auf einen oder mehrere spezifische Wirkstoffe ausgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht zielführend, da dieses Vorgehen die hochgradig patientenindividuellen Entscheidungen für Therapieansätze bei diesen Patienten nur ungenügend reflektieren kann. Eine Betrachtung des Add-on-Effekts, den die neue Substanz zu einer bestehenden patientenindividuellen antiepileptischen Therapie nach Wahl des Arztes aufweist, ist hingegen geeignet, den Zusatznutzen, den die neue Substanz für diese Patienten im Therapiealltag haben wird, nachzuweisen. Für dieses Vorgehen eignet sich die Betrachtung von RCTs, in welchen eine patientenindividuelle Basistherapie, die sich in beiden Studienarmen wiederfindet, die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Endpunkte

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

Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer

- Responder-Rate
- Anfallsfreiheit

Verlängerung des Überlebens

- Gesamtmortalität

Verbesserung der Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verringerung von Nebenwirkungen

- UE gesamt
- SUE gesamt
- UE, die zum Studienabbruch führten
- UE von besonderem Interesse

Als Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse werden die folgenden UE betrachtet: UE, die im Zusammenhang stehen mit Missbrauchpotential, suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten, Aufmerksamkeit oder Kognition, Feindseligkeit/Aggression, Psychose und psychotischer Störung, Status epilepticus und Konvulsionen, medikamentenbezogenen hepatischen Störungen, kardialen UE und auffälligem EKG, Hautausschlag, Stürzen sowie Unfällen oder Verletzung. Diese UE werden in Studie 332 a priori als UE von besonderem Interesse festgelegt und gemäß engem und breitem MedDRA SMQ zusammengefasst. Einzig die UE, die im Zusammenhang mit Feindseligkeit/Aggression oder Psychose und psychotischer Störung stehen, wurden sowohl nach breitem und engem MedDRA SMQ als auch ausschließlich nach engem MedDRA SMQ aufgeführt.

Studientypen

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

Studiendauer

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

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

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

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel in der Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie anhand des Nachweises des Zusatzeffekts den Perampanel als Zusatztherapie zu einer bereits bestehenden patientenindividuellen Basistherapie aus bis zu drei antiepileptischen Wirkstoffen, kontrolliert durch die Zugabe von Placebo, erbracht.

Umgang mit Studien mit einer Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der Nutzenbewertung

Bei Studien, deren populationsbezogene Ein- und Ausschlusskriterien bzw. Vorgaben für die Behandlung der Patienten die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nicht explizit abbilden (z. B. keine Vorgabe einer Altersgrenze in der Studie, keine klare Trennung der Studiendauer in Titrations- und Erhaltungs-Phase), werden die innerhalb der Studie beschriebenen Angaben zur Population und Behandlung betrachtet (z. B. Anteil an Patienten, die außerhalb der für die Nutzenbewertung geforderten Altersgrenze liegen). Studien, bei denen die o.g. Einschlusskriterien nur zum Teil erfüllt sind, werden nur dann in den Bericht eingeschlossen, wenn nicht davon auszugehen ist, dass durch die unvollständige Erfüllung der entsprechenden Kriterien die Ergebnisse der Studie relevant beeinflusst werden. Dies kann in Studien vorliegen, in denen ein geringer Anteil an Patienten eingeschlossen ist, die nicht die geforderte Behandlung mit AEDs erhalten haben. Der Ein- bzw. Ausschluss dieser Studien wird jeweils ausreichend begründet.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist 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.

Die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 29.09.2017 über die Plattform Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in der Cochrane Datenbank Cochrane Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews. Recherchiert wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen, die RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel im Anwendungsgebiet primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei idiopathischer generalisierter Epilepsie beschreiben bzw. auf diese verweisen.

Die an die jeweilige Datenbank angepasste Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zu Indikation, Intervention und Studientyp zusammen. Für die Suche nach RCTs wurden validierte Filter verwendet (Wong 2006). Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht, und es wurden Publikationen in deutscher sowie englischer Sprache berücksichtigt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Tabelle 4-C dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

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

Eine Suche für RCTs für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

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](http://www.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 Unternehmen 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.

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels Perampanel erfolgte am 28.09.2017 in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov, im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) und PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de). Die Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) erfolgte am 29.09.2017. Die verwendeten Schlagwörter bezogen sich auf das zu bewertende Arzneimittel Perampanel und die Indikation „Epilepsie“. Es erfolgte die Anpassung der Suchstrategien an die Eingabemöglichkeiten der

durchsuchten Plattformen. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Tabelle 4-C dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Bewertung der resultierenden Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- / Abstract-Ebene und auf Volltextebene anhand der in Tabelle 4-C erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen der Bewertung durch Diskussion in einen Konsens aufgelöst wurden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

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

¹ Schulz, 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.

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.

Die Darstellung der Patientencharakteristika der einzelnen zur Bewertung eingeschlossenen Studien erfolgt in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.2.1.2. Die Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien erfolgt in den Abschnitten 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3.

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

Patientencharakteristika

- a. Alter in Jahren Mittelwert (MW)
- b. Geschlecht (n / %)
 - männlich
 - weiblich
- c. Gewicht in kg (MW / Standardabweichung (SD))
- d. Größe in cm (MW / SD)
- e. BMI in kg / m² (MW / SD)
- f. Herkunft (n / %)
 - Weiße
 - Schwarz- oder Afro-Amerikaner
 - Japaner
 - Chinesen
 - Andere Asiaten
 - Sonstige
- g. Zeit seit der Epilepsie-Diagnose in Monaten (MW / SD)

- h. Anfallstypus (n / %)
 - Tonisch-klonisch
 - Myoklonisch
 - Absencen
 - Tonisch
 - Klonisch
 - Atonisch
- i. Anzahl der gleichzeitig eingenommen AEDs (n / %)
- j. AEDs, die zu Baseline genommen wurden (n / %) (entsprechend der zu Baseline genommenen AEDs)
- k. Länder (n / %) (entsprechend der in den Studien eingeschlossenen Länder)

Patientenrelevante Endpunkte

Die Verfahrensordnung des G-BA nach §35a SGB V definiert den patientenrelevanten Effekt in §3 Absatz 1 als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität (G-BA 2017).

Tabelle 4-D: Patientenrelevante therapeutische Effekte und korrespondierende Endpunkte in den Studien

Patientenrelevanter Effekt (G-BA 2017)		Endpunkte in den Studien
Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer	Responder-Rate	Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))
		Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))
	Anfallsfreiheit	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichen (Erhaltungs-Phase)
		Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichen (Erhaltungs-Phase)
Verbesserung der Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	QOLIE-31-P (vom Patienten gewichtete Lebensqualität bei Epilepsie (engl. Quality of Life in Epilepsy - Problems))
Verlängerung des Gesamtüberlebens		Mortalität
Verringerung der Nebenwirkungen		Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt
		Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
		Unerwünschte Ereignisse gesamt*
		Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*
*: supportiver Endpunkt QOLIE-31-P: engl. Patient-weighted Quality of Life in Epilepsy Questionnaire		

Als Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse werden die folgenden UE betrachtet: UE, die im Zusammenhang stehen mit Missbrauchpotential, suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten, Aufmerksamkeit oder Kognition, Feindseligkeit/Aggression, Psychose und psychotischer Störung, Status epilepticus und Konvulsionen, medikamentenbezogenen hepatischen Störungen, kardialen UE und auffälligem EKG, Hautausschlag, Stürzen

sowie Unfällen oder Verletzung. Diese UE werden in Studie 332 a priori als UE von besonderem Interesse festgelegt und gemäß engem und breitem MedDRA SMQ zusammengefasst. Einzig die UE, die im Zusammenhang mit Feindseligkeit/Aggression oder Psychose und psychotischer Störung stehen, wurden sowohl nach breitem und engem MedDRA SMQ als auch ausschließlich nach engem MedDRA SMQ aufgeführt.

Relevanz der Reduktion von Anfällen und Anfallsfreiheit insbesondere für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle

Zum besseren Verständnis der Bedeutung von primär generalisierten Anfällen, insbesondere primär-generalisierten tonisch-klonischen Anfällen muss zunächst die Manifestation der Anfälle beschrieben werden.

Wiederkehrende Anfälle sind charakteristisch für die Epilepsie (EMA 2010). Anfälle werden gemäß der Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE) hauptsächlich in fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung, generalisierte und nicht näher klassifizierte Anfälle eingeteilt (ILAE 1981). Auch wenn die ILAE vor kurzem einen Vorschlag für eine Revision der Klassifikation und Terminologie von Epilepsien und Anfällen vorgeschlagen hat (Berg 2013), werden im Folgenden die gemeinhin gebräuchliche und auch in Zusammenhang mit Medikamentenstudien weiterhin verwendete Terminologie basierend auf den ILAE-Klassifikationen von 1981 (ILAE 1981) bzw. 1989 (ILAE 1989) verwendet.

Grob können epileptische Anfälle in fokale und generalisierte Anfälle unterteilt werden. Fokale Anfälle beginnen in mehr oder weniger begrenzten Netzwerken einer Gehirnhälfte und können sich im weiteren Verlauf zu bilateral konvulsiven und dann das gesamte Gehirn betreffenden Anfällen ausbreiten - in diesem Fall spricht man auch von „sekundär“ generalisierten Anfällen. Ätiologisch beruhen diese zumeist auf erkennbaren oder vermuteten strukturellen Veränderungen des Gehirns oder metabolischen Störungen. Anders bei den sog. „primär“ generalisierten Anfällen. Diese zeichnen sich von Beginn an durch bilateral synchrone epileptische Aktivität in beiden Hirnhälften aus und werden unter Annahme eines genetischen Hintergrundes mit polygenem Vererbungsmuster vielfach syndromal als große Gruppe „idiopathisch generalisierter Epilepsien“ zusammengefasst, innerhalb derer wiederum verschiedene Subtypen wie die „Epilepsie mit Aufwach- Grand-Mal“ oder die „Juvenile Myoklonus Epilepsie“ existieren. Hinweisgebend für das Vorliegen einer idiopathisch generalisierten Epilepsie können unter anderem ein Erstmanifestationsalter zwischen Kindheit und frühem Erwachsenenalter, oftmals das Vorliegen einer tageszeitlichen Bindung von Anfällen oder die Identifikation von spezifischen Provokationsfaktoren sein. Grundsätzlich werden folgende sechs Anfallsformen mit idiopathischen generalisierten Epilepsien in Zusammenhang gebracht:

- Tonisch-klonische Anfälle
- Absencen
- Myoklonische Anfälle

- Klonische Anfälle
- Atonische Anfälle
- Tonische Anfälle

Allen diesen Anfallsformen ist ein plötzliches und für den Betroffenen nicht vorhersehbares Einsetzen gemeinsam, und die Anfälle gehen in der Regel - mit Ausnahme der myoklonischen Anfälle - mit einem Verlust des Bewusstseins für die Dauer des Anfalls einher. Der Anfall selbst kann von wenigen Sekunden für eine Absence bis zu einer halben bis etwa zwei Minuten für einen generalisiert tonisch-klonischen Anfall dauern. Auch bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen kann sich ein sog. „Status epilepticus“ entwickeln, wenn der einzelne Anfall länger als fünf Minuten dauert oder eine Anfallsserie auftritt, bei der zwischen den einzelnen Anfällen keine Erholung stattfindet. Ein solcher Status epilepticus stellt eine für den Betroffenen extreme Belastung dar und ist, insbesondere bei tonisch-klonischen Anfällen, ein lebensbedrohliches Ereignis.

Primär generalisierte Anfallsformen können je nach Syndromtyp einzeln oder in unterschiedlichsten Kombinationen auftreten. Dabei werden die einzelnen Anfallsformen als unterschiedlich belastend für den Patienten empfunden. Absencen stellen nach allgemeinem Verständnis die mildeste Ausprägung von generalisierten Anfällen dar und werden von Außenstehenden oftmals auf Grund der kurzen Dauer und der gering ausgeprägten Symptomatik nicht als Anfall wahrgenommen. Auf der anderen Seite der Skala befinden sich die generalisierten tonisch-klonischen Anfälle, welchen ein erhebliches Morbiditäts- und auch Mortalitätsrisiko innewohnt. Für Laien stellt der generalisierte tonisch-klonische Anfall, der wegen der extremen Ausprägung auch als „Grand mal“, also „großes Übel“ bezeichnet wird, die das Bild der Epilepsie bestimmende Anfallsform dar. Grundsätzlich läuft ein generalisiert tonisch-klonischer Anfall in drei Phasen ab (IZE 2013).

Der Anfall beginnt mit einer tonischen Phase, bei der sich der Körper des Patienten plötzlich versteift. Bei primär generalisierten Anfällen tritt diese Phase ohne jegliche Vorwarnung für den Betroffenen ein, Außenstehende können durch den so genannten „Initialschrei“, der durch die Verkrampfung der Brustmuskulatur entsteht, auf den Anfall aufmerksam werden. Die Atmung setzt aus, der Patient wird zyanotisch, und häufig kommt es zu einem seitlichen Zungenbiss. Zu diesem Zeitpunkt hat der Betroffene bereits das Bewusstsein verloren. Durch die Muskelversteifung des ganzen Körpers, die so heftig sein kann, dass der Betroffene Wirbelkörperfrakturen erleidet, und den Bewusstseinsverlust stürzt der Betroffene schutzlos zu Boden. Dabei sind sturzbedingte teils schwere Verletzungen des Schädels und der Wirbelsäule keine Seltenheit und tragen zu dem erheblichen Verletzungsrisiko für Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei.

An die tonische Phase schließt sich eine klonische Phase an, die durch heftige Zuckungen der Extremitäten, anfangs rasch und zum Schluss der Phase hin immer langsamer werdend, gekennzeichnet ist. Auch diese Phase ist durch die heftigen unkontrollierten Bewegungen des Patienten mit einem erheblichen Verletzungsrisiko verbunden.

Nach der klonischen Phase folgt die Terminalphase, die einige Minuten bis Stunden andauern kann. Der Anfall selbst hat dabei zwar sistiert, aber der Betroffene ist zunächst weder ansprechbar und auch durch starke Reize nicht zu wecken. Diese Bewusstlosigkeit geht langsam in einen Zustand über, der immer mehr einem normalen Schlaf ähnelt. Kommt der Betroffene zu sich oder wird er geweckt, so dauert es einige Zeit, bis er wieder normal reagieren kann. Eine Erinnerung an den Anfall besteht in aller Regel nicht. Die Auswirkungen des Anfalls können noch tagelang für den Betroffenen spürbar sein und sich über mögliche im Anfall zugezogene Verletzungen hinaus in Kopfschmerzen, Schwindel und ausgeprägtem Muskelkater manifestieren.

Dementsprechend ist das übergeordnete Behandlungsziel der Epilepsie die vollständige Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (French 2009; Kotsopoulos 2002). Die Bedeutung der Anfallsfreiheit von allen Anfällen und insbesondere von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen stützt sich im Wesentlichen auf die oben beschriebenen psychisch und physisch äußerst belastenden Manifestation der Anfälle selbst und den mit den Anfällen direkt verbundenen Verletzungs- und Unfallrisiken. Allerdings weist das National Clinical Guideline Centre (NCGC) mit Sitz in London, Vereinigtes Königreich (UK), in der zuletzt im August 2017 aktualisierten Leitlinie „Epilepsies: diagnosis and management“ beim National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zurecht darauf hin, dass vollständige Anfallsfreiheit zwar Ziel einer antikonvulsiven Therapie ist, aber viel zu selten erreicht wird, weswegen eine möglichst optimale Kontrolle wiederkehrender Anfälle angestrebt werden sollte (NICE 2017).

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

Dementsprechend bestimmt eine Vielzahl von Studien die Wirksamkeit von AEDs anhand der Veränderung der Anfallshäufigkeit, der 50% Responder-Rate, dem Anteil anfallsfreier Patienten oder der Dauer bis zum ersten Anfall (EMA 2010; Mohanraj 2003; Wilby 2005). Im Rahmen der Wirksamkeitsbetrachtung von AEDs muss neben der Häufigkeit immer auch die Schwere der Anfälle betrachtet werden. Häufigkeit und Schwere von Anfällen beeinflussen in erheblichem Maße Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der Patienten (Betts 2003; Chung 2010; Faught 2008; Faught 2009).

Die Morbidität eines Patienten wird direkt durch die Häufigkeit und Schwere der Anfälle bestimmt. So konnten Nei und Bagla zeigen, dass Epilepsiepatienten ein erhöhtes Verletzungsrisiko haben und ein erhöhtes Risiko für (Auto-) Unfälle, Knochenbrüche,

Kopfverletzungen und Verbrennungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufweisen (Nei 2007). Die anfallsbedingten Verletzungen bei Patienten mit chronischer Epilepsie können aber durch eine wirksame Kontrolle oder Reduktion der Anfallshäufigkeit stark vermindert werden (Nei 2007). Bei der Betrachtung der RANSOM Studiendaten zur Morbidität fanden Faught et al. beim Vergleich von Quartalen, in welchen Epilepsiepatienten die Medikation wie verordnet eingenommen hatten, mit Quartalen, in welchen die Patienten diese nicht verschreibungsgemäß eingenommen hatten, heraus, dass eine verschreibungsgemäße Einnahme einer antiepileptischen Medikation eine positive Wirkung auf die Morbidität hat (Faught 2009). Beispielsweise wurden in den Quartalen, in welchen die Patienten ihre Medikation nicht verschreibungsgemäß eingenommen hatten, mehr Krankenhausaufnahmen (Incidence Rate Ratio (IRR)=1,39, [95%-KI: 1,37; 1,41]), längere stationäre Aufenthalte (IRR=1,76, [95%-KI: 1,75; 1,78]) und häufigere Vorstellungen in der Notaufnahme (IRR=1,19, [95%-KI: 1,18; 1,21]) beobachtet. In der RANSOM Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten, die eine antiepileptische Medikation nicht verschreibungsgemäß einnahmen, eine statistisch signifikant höhere Mortalität aufwiesen als die Patienten, die die Medikation weiterhin wie verordnet eingenommen hatten (Hazard Ratio (HR)=3,32, [95%-KI: 3,11; 3,54]), auch wenn für Alter, Geschlecht und Komorbiditäten adjustiert wurde (Faught 2008).

In einer retrospektiven Kohortenanalyse waren leichte Verletzungen bei Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Vergleich zu Gesunden um das 10,3-fache erhöht. Die Wahrscheinlichkeit, eine schwere Verletzung zu erleiden, war um das 2,9-fache erhöht (Asadi-Pooya 2012). In einer anderen Befragung von Epilepsiepatienten und deren Angehörigen konnte gezeigt werden, dass jeder 11. generalisiert tonisch-klonische Anfall mit einer Verletzung assoziiert ist, bei Anfällen, die mit einem Sturz einhergehen, sogar jeder fünfte Anfall (Tiamkao 2006). Als signifikante Risikofaktoren für Verletzungen wurden das Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, Anfälle mit Stürzen sowie eine hohe Anfallsfrequenz identifiziert. Es gibt ausreichend Evidenz, dass Epilepsiepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Verletzungs- und Erkrankungsrisiko sowie eine höhere Mortalität aufweisen (Faught 2008; Perucca 2000).

Darüber hinaus beeinflussen Häufigkeit und Schwere der Anfälle auch direkt die Mortalität eines Patienten. In einer vor wenigen Jahren publizierten Langzeitstudie von Fazel und Kollegen wurde dies noch einmal sehr eindrucksvoll bestätigt (Fazel 2013). Die Arbeit hat folgende drei Kernaussagen herausarbeiten können: Das adjustierte Odds Ratio (OR) für Todesfälle jeglicher Art bei Patienten mit Epilepsie gegenüber Vergleichspersonen oder Geschwistern ohne Epilepsie liegt bei 11. Wenn man die Mortalität der zu Grunde liegenden Erkrankung herausrechnet, ist das OR für tödliche nicht verkehrsbezogene Unfälle 3,6 und das OR für Suizide 2,9 gegenüber Geschwistern ohne Epilepsie. Außerdem haben Patienten mit Epilepsie und einer psychischen Komorbidität ein drastisch erhöhtes Mortalitätsrisiko sowohl gegenüber der Gesamtbevölkerung als auch gegenüber Patienten, die ausschließlich an der Komorbidität, nicht aber zusätzlich an Epilepsie leiden.

Epilepsie stellt also einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität dar. In einem Übersichtsartikel berichten Theodore et al. für Epilepsiepatienten eine standardisierte

Mortalitätsrate (SMR) von 2,3 (Theodore 2006). Die SMR errechnet sich aus dem Verhältnis der Anzahl der Todesfälle unter Epilepsiepatienten zu der Anzahl der Todesfälle der Gesamtbevölkerung. In einer weiteren Untersuchung wurde für 9.061 Patienten mit chronisch aktiver Epilepsie eine SMR von 3,6 festgestellt (Perucca 2000). Dabei wurden Todesfälle, die direkt im Zusammenhang mit Anfällen stehen (Unfalltode als unmittelbare Folge eines Anfalls) oder indirekt mit Epilepsie oder Anfällen in Verbindung gebracht werden können (insbesondere Suizide), und Todesfälle, die weder direkt noch indirekt auf Anfälle zurückgeführt werden können (z.B. Todesfälle, welche auf die zugrunde liegende Ursache der Epilepsie zurückgehen), betrachtet. Die Autoren schließen daraus, dass eine erfolgreiche Behandlung mit AEDs zur Reduktion jener Todesfälle führt, die im direkten Zusammenhang mit Anfällen - im Rahmen einer chronischen Epilepsie - stehen. Indirekte und nicht mit Krampfanfällen zusammenhängende Todesfälle sollten dagegen kaum oder gar nicht beeinflusst sein. Es ist anzumerken, dass bei diesen Untersuchungen nicht gesondert auf Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen eingegangen wurde. Eine therapieresistente Epilepsie wird mit einer vier- bis siebenfach höheren Mortalität assoziiert (Sperling 2004).

Abgesehen von dem erheblichen anfallsbedingten Risiko für Verletzungen und Todesfälle, welche vor allem bei Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Schwimmen auftreten können, ist das Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ein nachgewiesener Risikofaktor für einen plötzlichen unerwarteten Tod bei Epilepsie (engl. sudden unexpected death in epilepsy; „SUDEP“). Der SUDEP, definiert als der „plötzliche, unerwartete, beobachtete oder unbeobachtete nicht-traumatische und nicht im Zusammenhang mit Ertrinken stehende Tod eines Patienten mit Epilepsie, mit oder ohne Nachweis eines Anfalls, und unter Ausschluss eines konvulsiven Status epilepticus, bei dem sich in der post mortem Untersuchung keine Hinweise auf toxikologische oder anatomische Todesursachen ergaben“ ist die häufigste indikationsspezifische Ursache vorzeitigen Versterbens (Hitiris 2007). Gemäß aktueller Untersuchungen ist der SUDEP, der gehäuft Patienten mittleren Lebensalters betrifft, gemessen am Verlust potentieller Lebensjahre nach Schlaganfällen die zweitrelevanteste Todesursache bei neurologischen Erkrankungen (Thurman 2014). Hinsichtlich Prädiktoren besteht der stärkste Zusammenhang mit der jährlichen Anzahl generalisiert tonisch-klonischer Anfälle (OR bei ≥ 3 Anfällen 15,3) (Hesdorffer 2012).

Eine Metaanalyse von Ryvlin et al. konnte nachweisen, dass das Risiko für einen SUDEP bei ehemals therapieresistenten Patienten durch eine Zusatztherapie um den Faktor sieben reduziert werden kann (Ryvlin 2011). Außerdem konnten die Autoren darlegen, dass Todesfälle aus jedwedem Grund („all causes of death“) signifikant seltener in der Gruppe der Patienten mit medikamentöser Zusatztherapie als in der Placebo-Gruppe (OR=0,37 [95%-KI: 0,17; 0,81]; $p=0,0131$) auftreten (Ryvlin 2011). Daraus ist zu folgern, dass AEDs in Zusatztherapie das Mortalitätsrisiko verringern können, indem sie Anfälle vermeiden bzw. die Anfallshäufigkeit reduzieren. Dies geht mit der allgemeinen Forderung einher, dass generell die Vermeidung von vor allem schweren Anfällen zur Reduktion der Mortalität bei Patienten mit Epilepsie angestrebt werden muss (Ficker 2000; Nei 2007; Sperling 2004; Wiebe 2006).

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

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

Patientenrelevanz der Veränderung der Lebensqualität

Wie im oberen Abschnitt bereits angemerkt, beeinflussen Anzahl und Schwere der Anfälle die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die aufgrund dieses Zusammenhangs ebenfalls einen weiteren patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Validierte, epilepsiespezifische Messinstrumente (v.a. in Form von Fragebögen) zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit wiederkehrenden Anfällen liegen schon seit Längerem vor (Kline Leidy 1998). Generell haben Epilepsiepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baker 1997), die durch eine wirksame antiepileptische Therapie aber positiv beeinflusst werden kann (Chung 2010; Lyseng-Williamson 2011; Theodore 2006; Wilby 2005). Darüber hinaus konnten Elsharkawy et al. feststellen, dass bei nicht-operablen Patienten mit refraktärer Epilepsie bzw. solchen, die sich gegen einen epilepsiechirurgischen Eingriff entschieden, neben Depression und Ängstlichkeit, Anfallsfrequenz und Beschäftigungsstatus vor allem auch die Verträglichkeit und Wirksamkeit von AEDs als mitbestimmend für die Lebensqualität erscheinen (Elsharkawy 2012).

Patientenrelevanz der UE

Bei der Bewertung unterschiedlicher AEDs ist es von hoher Relevanz, nicht nur deren Indikationsspektren und Wirkung zu betrachten, sondern auch deren Sicherheit und Verträglichkeit, welche anhand des Auftretens und der Häufigkeit von während der Behandlung aufgetretenen UE (engl. „treatment-emergent adverse events“) bewertet werden (Arzimanoglou 2010; Bazil 2004). Ein während der Behandlung aufgetretenes UE ist dabei jedes medizinische UE, das bei einem Patienten zeitlich zum oder nach Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation auftritt. Ein UE, das bereits vor der Behandlung mit der Studienmedikation existierte, wird nur dann als während der Behandlung aufgetretenes UE betrachtet, wenn es sich zum oder nach Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation verschlechterte. Dabei muss das UE keinen kausalen Zusammenhang zur Studiendurchführung haben.

Als zentralnervös wirksame Medikamente kommt bei AEDs neben der Beurteilung der Wirksamkeit der Bewertung von UE eine zentrale Bedeutung zu. UE sind als

patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (EMA 2010; G-BA 2014, 2016; Mohanraj 2003; Wilby 2005). Generell wird bei der Erfassung von UE zwischen SUE und nicht schwerwiegenden UE unterschieden. Hierbei muss der zu erwartende patientenindividuelle Nutzen eines AED durch eine aus einer verminderten Anfallshäufigkeit resultierende verminderte Morbidität und Mortalität (Ficker 2000; Nei 2007; Sperling 2004; Wiebe 2006) der Häufigkeit und zu erwartenden Art von SUE gegenübergestellt werden (Perucca 2000). Ein weiterer wesentlicher Faktor, der im Zusammenhang mit einem AED betrachtet werden muss, ist der Anteil der UE, die zu einem Therapieabbruch führen. Dieser Anteil muss, schon aufgrund des durch die RANSOM Studie belegten Zusammenhangs zwischen dem Einhalten einer verschreibungsgemäßen Therapie und der daraus resultierenden Verminderung von Krankenhausaufenthalten, Verkürzung stationärer Aufenthalte und Vorstellungen in der Notaufnahme, ebenfalls als patientenrelevant betrachtet werden (Faught 2008).

Validität der Erfassung der Häufigkeit und Schwere der Anfälle

Die Häufigkeit der Anfälle wird mittels eines Anfallstagebuchs erfasst. Dieses Messinstrument wird seit Jahren bei klinischen Untersuchungen standardgemäß angewandt, auch um die Wirksamkeit von AEDs zu bestimmen (Chung 2010; NCGC 2012; Nei 2007; Uthman 2010). Das Anfallstagebuch wird täglich vom Patienten selbst oder von seiner Betreuungsperson ausgefüllt. Darin werden Art und Schwere der auftretenden Anfälle erfasst, und es kann dabei zwischen verschiedenen Anfallsarten, die im Rahmen von idiopathischen generalisierten Epilepsien auftreten, unterschieden werden.

Validität des Monitorings der UE:

In modernen, hochwertigen RCTs werden zur Dokumentation der Sicherheit und Verträglichkeit UE, SUE, UE, die zum Studienabbruch führten, laborchemische Befunde, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm (EKG), körperliche und neurologische Untersuchung durchgeführt oder abgefragt und dokumentiert. Zusätzlich werden alle vorangegangenen und gleichzeitig eingenommenen Medikamente, insbesondere AEDs erfasst. Dieser Dokumentation der anderen Medikamente sind durch die oft jahrzehntelange Krankheitsgeschichte teilnehmender Patienten im Rahmen von klinischen Studien naturgemäß deutliche Grenzen gesetzt. Idealerweise schließt dies alle Medikamente, auch nicht rezeptpflichtige Medikamente, die vom Patienten während der Studie oder bis zu 30 Tage vor dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung eingenommen wurden, ein. Diese Art der Dokumentation wird in der klinischen Forschung im Bereich der Epilepsie weithin als akzeptiertes Vorgehen angewandt und ist als reliabel, korrekt und relevant anerkannt (Chung 2010; Wilby 2005).

Validität der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

Die Veränderung der epilepsiebezogenen Lebensqualität wird anhand des QOLIE-31-P gemessen. Der QOLIE-31-P ist eine patientengewichtete Version des QOLIE-31 (Chaytor 2011; Cramer 2000; Cramer 2003).

Der QOLIE-31-P ist ein validiertes Fragebogeninstrument bei Epilepsie, einschließlich der idiopathisch generalisierten Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

Der QOLIE-31-P enthält 39 Items und deckt sieben Bereiche ab. Der Fragebogen wurde für erwachsene Patienten (18 Jahre und älter) konzipiert.

Der Fragebogen deckt folgende sieben Bereiche mithilfe von 31 Items ab:

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

Diese Bereiche waren bereits in der Vorgänger-Version, dem QOLIE-31 enthalten. Von diesem unterscheidet sich der QOLIE-31-P insofern, als dass der Patient außerdem für jeden der oben aufgeführten Bereiche eine Einschätzung der Belastung im Hinblick auf Probleme in dem jeweiligen Bereich abgeben soll.

Zuletzt enthält der QOLIE-31-P auch noch ein 39. Item, welches namensgebend für die „Patientengewichtung“ ist. In diesem Item, welches keinem der oben genannten Bereiche zugeordnet ist, wird nach der Wichtigkeit der sieben Kategorien für den Patienten gefragt.

Der QOLIE-31-P wurde bereits in mehreren Studien zur Epilepsie eingesetzt (Beran 2005; Cramer 2003), wurde in viele Sprachen übersetzt und liegt in diesen Sprachen in einer validierten Fassung vor (Cramer 2003).

Der QOLIE-31-P Fragebogen wurde in der vorliegenden pivotalen Phase-III Studie zu Perampanel bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter), für die dieser Fragebogen normiert ist, verwendet. Bei der Auswertung von Lebensqualitätsfragebögen im Rahmen von internationalen Studien muss darauf geachtet werden, dass der entsprechende Fragebogen nur in den Ländern und für die Altersstufen angewandt wird, für die eine validierte Version in der Landessprache existiert. Bei der Verwendung des QOLIE-31-P im Rahmen der pivotalen Zulassungsstudie (332) wurde dies beachtet.

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

Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)):

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

Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle erreichten (Erhaltungs-Phase):

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

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

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

Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle erreichten (Erhaltungs-Phase):

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

QOLIE-31-P:

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt:

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten:

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

Unerwünschte Ereignisse gesamt:

UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie wie im Methodenpapier des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) berichtet „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (IQWiG 2017). Im Rahmen des Nutzendossiers zu Perampanel (Fycompa®) als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie werden die UE gesamt jedoch lediglich supportiv dargestellt und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Gesamtrate der UE entspricht einem kombinierten Endpunkt aus verschiedenen einzelnen UE. Dabei werden auch sowohl Ereignisse abgebildet, die nicht patientenrelevant sind (z. B. reine Laborwertveränderungen von milder bis moderater Ausprägung), als auch Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst. Beides limitiert die Aussagekraft des Endpunkts erheblich. Darüber hinaus wird das Verträglichkeitsprofil bereits durch die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“ und „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ - auf die die oben beschriebenen Limitationen nicht oder in deutlich geringerem Maß zutreffen - hinreichend beschrieben. Folglich wird die Gesamtrate an UE nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:

Auch die UE von besonderem Interesse werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie wie im Methodenpapier des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) berichtet „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (IQWiG 2017). Zudem dienen sie dem besseren Verständnis und der Charakterisierung des Verträglichkeitsprofils des zu untersuchenden Wirkstoffs. Im Rahmen des Nutzendossiers zu Perampanel (Fycompa®) als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie werden die UE von besonderem Interesse jedoch lediglich supportiv dargestellt und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Die UE von besonderem Interesse beinhalten Ereignisse von unterschiedlicher Schwere und patientenindividueller Belastung, wodurch die Aussagekraft der Endpunkte erheblich limitiert wird. Auf die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“ und „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ - treffen die oben beschriebenen Limitationen nicht oder in deutlich geringerem Maße zu. Da UE von besonderem Interesse, die für den Patienten in nicht tolerierbarer Weise belastend sind und/oder zu einer andauernden Beeinträchtigung führen, bereits in den Endpunkten „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt“ und „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ erfasst werden, wird das Verträglichkeitsprofil durch beide Endpunkte hinreichend abgebildet. Eine doppelte, zudem hinsichtlich der Schwere des einzelnen UE unspezifischere Erfassung über die UE von besonderem Interesse als eigenständige bewertungsrelevante Kategorie ist daher nicht zielführend.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär 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 verwendet⁵ werden.

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

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

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.

Für das vorliegende Nutzendossier zu Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie, werden zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens ausschließlich die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie E2007-G000-332 herangezogen. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

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.

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

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.

In der zu bewertenden Studie 332 wurden folgende Subgruppenanalysen a priori im klinischen Studienprotokoll geplant und im CSR berichtet (Eisai Inc. 2014).

Tabelle 4-E: Subgruppenanalysen der Studie 332

Subgruppe	Ausprägungen
Alter	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 18 Jahre ▪ ≥18 Jahre*
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer ▪ Frauen
Herkunft	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weiß ▪ Nicht Weiß
Region	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Europa ▪ Nordamerika ▪ Asien / Pazifik
Länder (gruppiert)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Australien ▪ Österreich, Griechenland, Serbien und Israel ▪ China ▪ Tschechische Republik und Polen ▪ Deutschland ▪ Indien ▪ Japan ▪ Südkorea ▪ Lettland ▪ Litauen und Frankreich ▪ USA
AEDs in der Basistherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lamotrigin ▪ Valproat ▪ Levetiracetam ▪ Topiramat ▪ Zonisamid ▪ Ergenyl Chrono
<p>*Auf Grund der Besetzung der einzelnen Altersstrata wurden die ursprünglich geplanten Strata “≥18 bis <65“ und „≥65“ zu dem Stratum „≥18“ zusammengefasst AED: Antiepileptikum; USA: United States of America</p>	

Bei der Subgruppe „AEDs in der Basistherapie“ ist zu beachten, dass Patienten mehrere der genannten AEDs in der Basistherapie haben konnten und daher Mehrfachnennungen aufgetreten sind.

Damit werden alle vom G-BA benannten Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt, für die eine Subgruppenanalyse sinnvoll ist.

Für den Faktor „Krankheitsschwere bzw. Stadium“ ist eine Darstellung nicht zielführend, da die primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle, welche die für den Patienten physisch und psychisch belastendste Ausprägung eines primär generalisierten Anfalls darstellen und mit einem erheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert sind, nicht weiter sinnvoll nach Krankheitsschwere oder Krankheitsstadium unterteilt werden können. Ein primär generalisierter tonisch-klonischer Anfall läuft stereotyp und ohne Variation hinsichtlich seines Schweregrades ab, wie im Abschnitt Patientenrelevanz der Endpunkte ausführlich beschrieben wurde.

Die Subgruppe „Alter“ wird für die Subgruppenanalyse im Dossier dichotomisiert. Dies weicht von der in der Studie 332 a priori geplanten und durchgeführten Analyse, wie sie im Studienbericht aufgeführt ist, ab. Die Dichotomisierung in die Strata „<18 Jahre“ und „≥18 Jahre“ dient dazu, eine höhere Fallzahl in den Strata zu erreichen.

Die Subgruppe „Herkunft“ wird für die Subgruppenanalyse im Dossier dichotomisiert. Dies weicht von der in der Studie 332 a priori geplanten und durchgeführten Analyse, wie sie im Studienbericht aufgeführt ist, ab. Die Dichotomisierung in die Strata „Weiß“ und „Nicht Weiß“ dient zum einen dazu, eine höhere Fallzahl in den Strata zu erreichen und ist zum anderen relevanter für den deutschen Versorgungskontext.

Für die Subgruppenanalysen wurden dieselben Analysemethoden verwendet wie für die Hauptanalyse. Zusätzlich wurde die Interaktion von Behandlung und Subgruppe als fester Effekt in die statistischen Modelle aufgenommen und analysiert. Mit einem p-Wert für die Interaktion <0,05 wird auf einen Beleg für eine Interaktion geschlossen.

Die Subgruppenanalysen wurden in der Studie 332 nur für die Analyse des primären Endpunkts vorab geplant. Grundsätzlich haben Subgruppenanalysen nur explorativen Charakter und sollten mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden. Insbesondere in Subgruppen mit sehr kleinen Stichprobengrößen ist nicht von einer validen Einschätzung von Unterschieden im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen auszugehen.

Es werden keine Subgruppenanalysen für Endpunkte durchgeführt, die aufgrund von Limitationen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Auf eine post-hoc Subgruppenanalyse der supportiven Endpunkte UE Missbrauchspotential, UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten, UE Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ), UE Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ), UE Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ), UE Status epilepticus und Konvulsionen, UE medikamenten-bezogene hepatische Störungen, UE kardiale UE und auffällige EKG, UE Hautausschlag und UE Stürze wurde verzichtet, da die in der fünften Version der Allgemeinen Methoden des IQWiG geforderten 10 Patienten mit Ereignis für keinen Endpunkt in den beiden Vergleichsarmen erreicht wurden (IQWiG 2017).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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 untersuchen¹².

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.*

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

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

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

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

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

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

- *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.*

Es wurde keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-1: 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
Studie 332 E2007- G000-332	ja	ja	abgeschlossen	Juli 2011 bis Mai 2014	Perampanel 8mg oder maximal tolerierte Dosis 1x täglich als Zusatztherapie zu einer aus 1 bis 3 AED bestehenden Basistherapie Placebo als Zusatztherapie zu einer aus 1 bis 3 AED bestehenden Basistherapie

Quelle: (Eisai Ltd. 2017)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information der Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist der 05.10.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

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.

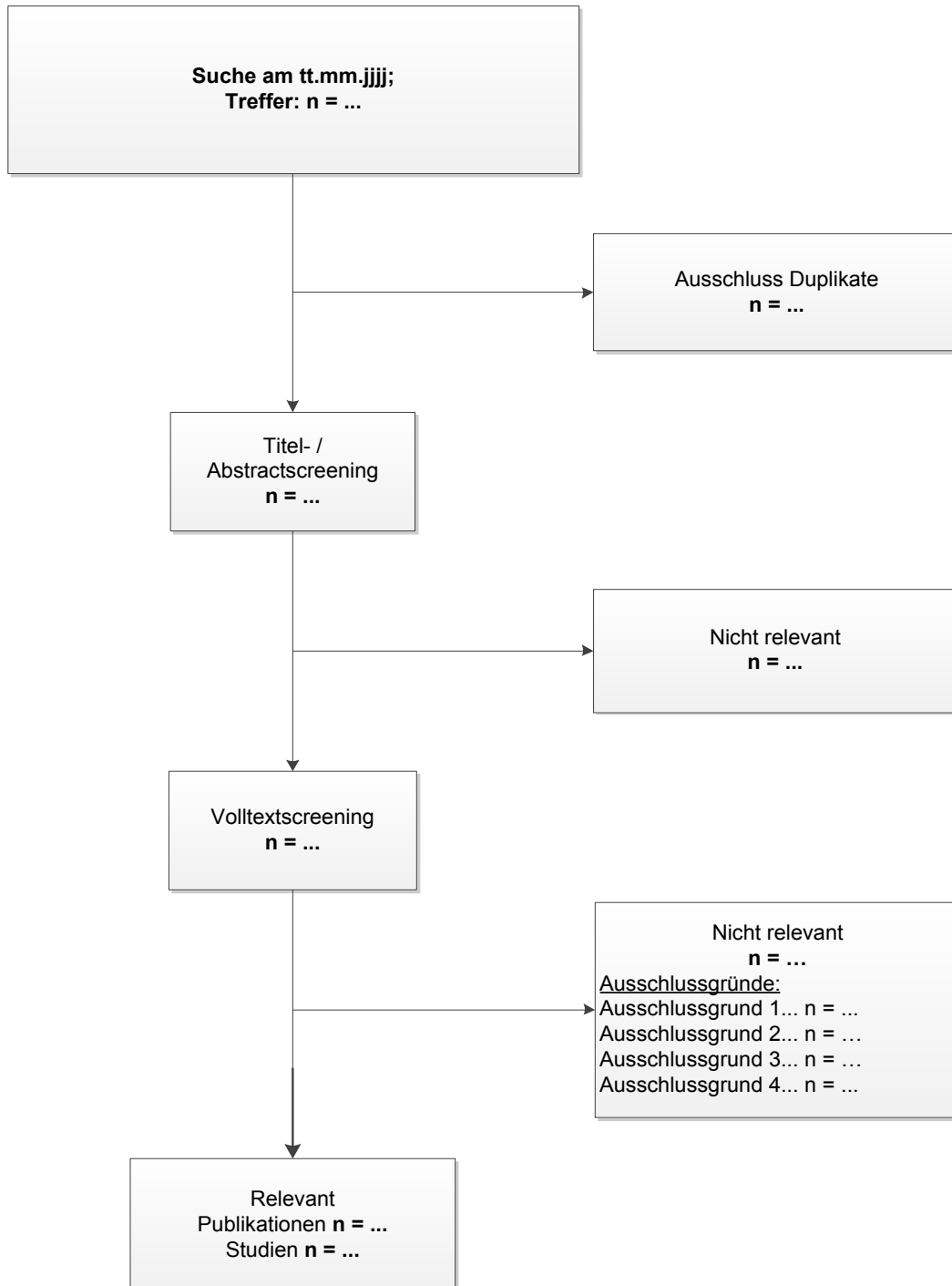


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

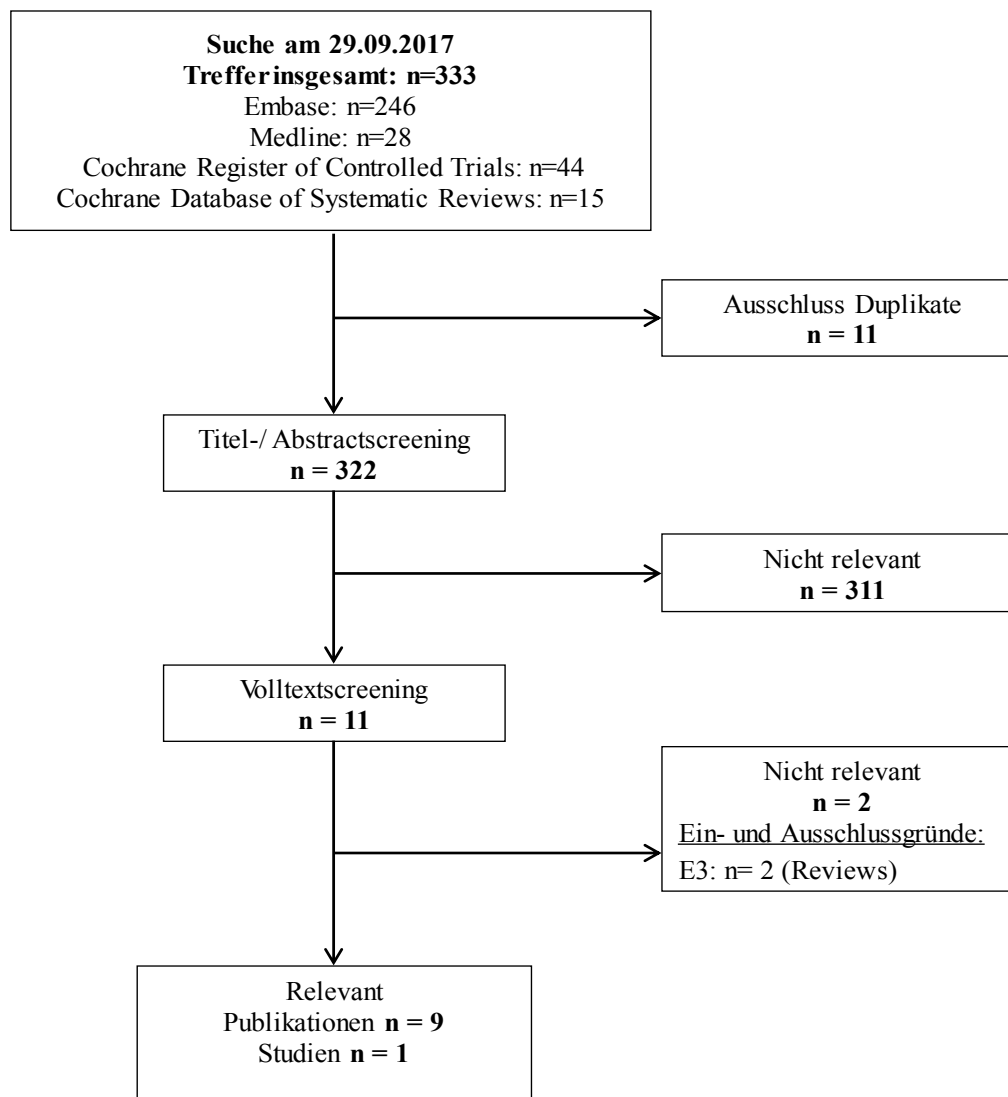


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Perampanel im Anwendungsgebiet

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen

Sie fü 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.

Tabelle 4-3: 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)
Studie 332	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2017) EU-CTR (EU-CTR 0000) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 0000) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2015)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

Der Stand der Information der Tabelle 4-3 ist der 28.10.2017.

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 Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, Zweckmäßige Vergleichstherapie(n), placebokontrolliert						
Studie 332	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. 2014)	ja (clinicaltrials.gov 2017; EU-CTR 0000; PharmNet.Bund 0000; WHO ICTRP 2015)	ja (French 2015c; French 2015a; French 2015b; O'Brien 2016; Pack 2016; Rohrer 2016; Steinhoff 2016; Strzelczyk 2015; Wechsler 2016)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine						

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.

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 332	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, Parallelgruppen	Männliche und weibliche Patienten ab 12 Jahren mit diagnostizierter idiopathisch generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die trotz der Einnahme von bis zu drei verschiedenen AEDs in gleichbleibender Dosierung weiterhin an primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen leiden	Perampanel 8mg/Tag oder höchste tolerierte Dosis/Tag (n=81) Placebo (n=82)	Prärandomisierungsphase: Bis zu 12 Wochen,- Überprüfung der Eignung zur Studienteilnahme und Dokumentation der Anfallshäufigkeit Randomisierungs-Phase: Bis zu 21 Wochen – Zusammengesetzt aus einer vierwöchigen Titrations-Phase gefolgt von einer 13-wöchigen Erhaltungs-Phase und einer Nachbeobachtungs-Phase von vier Wochen - für Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen	95 Untersuchungszentren in 16 Ländern (Österreich, Australien, China, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Indien, Israel, Japan, Lettland, Litauen, Polen, Serbien, Südkorea und den USA). Kernstudie 13/07/2011 – 27/05/2014	Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage • Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage • Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten Anfällen pro 28 Tage • Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der rando- misierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • Responder-Rate bei primär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) Patientenrelevante explorative Endpunkte: • Dauer von der ersten Dosis bis zum nten PGTK Anfall, bei n= Baseline Anfallshäufigkeit pro 28 Tage plus 1 • CGI-C Unterschied in den Behandlungsgruppen zur siebten Visite • Kategorisierte prozentuale Veränderung der PGTK-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage während der Erhaltungs-Phase • Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen • QOLIE-31-P Sicherheit: • Gesamtmortalität • UE gesamt • SUE gesamt • UE, die zum Studienabbruch führten

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

Studie	Perampanel und Basismedikation (8mg/Tag oder höchste tolerierte Dosis/Tag)	Placebo und Basismedikation	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere AEDs
Studie 332	<p>Woche 1: Täglich 1 Tablette mit 2mg Perampanel plus 5 Placebo-Tabletten</p> <p>Woche 2: Täglich 2 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 4 Placebo-Tabletten</p> <p>Woche 3: Täglich 3 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 3 Placebo-Tabletten</p> <p>Ab Woche 4 bis zum Ende der Erhaltungs-Phase: Täglich 4 Tabletten mit 2mg Perampanel plus 2 Placebo-Tabletten^{1,2}</p>	<p>Titration-Phase und Erhaltungs-Phase: Täglich 6 Placebo-Tabletten¹</p>	<p>Patienten nahmen ein, zwei oder maximal drei auf dem Markt befindliche AEDs, darunter maximal ein Enzym-induzierendes AED (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon).</p> <p>Innerhalb der letzten 30 Tage vor der Einverständniserklärung eingenommene AEDs wurden dokumentiert, ebenso jede weitere medikamentöse Therapie.</p>	<p>Während der Studiendauer erhielten die Patienten ihre bisherige AED Therapie weiter. Während der Studiendauer durfte die Dosis der bisherigen AEDs nicht verändert werden.</p> <p>Im Notfall konnten Patienten andere AEDs, einschließlich Diazepam und andere adäquate AEDs, als Notfall-Medikation erhalten.</p> <p>Die Einnahme weiterer Medikamente (inkl. frei verkäufliche Produkte) wurde dokumentiert.</p> <p>Die Einnahme von Präparaten, die das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A induzieren, war nicht erlaubt.</p>

1: Obwohl die höchste Dosierung von Perampanel während der Kernstudie bei 8mg/Tag lag (entspricht 4 Tabletten à 2mg), wurden während der Kernstudie insgesamt 6 Tabletten verabreicht (mindestens 2 Placebo), um die Verblindung während der verblindeten Konversions-Phase der offenen Anschlussstudie auch für die Patienten aufrecht zu erhalten, die die Dosierung auf 12mg/Tag (entspricht 6 Tabletten à 2mg) steigern wollen.

2: Patienten, die auf Grund von UE die Dosierung reduzieren mussten, wurde ab dem Zeitpunkt der Dosisreduktion ein neues Kit zur Verfügung gestellt, welches mehr Placebo Tabletten enthielt, um die Anzahl von Tabletten konstant bei 6 Tabletten zu halten.

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

Baseline Charakteristikum	Ausprägung	Perampanel und Basismedikation N ^a = 81 N ^b = 81	Placebo und Basismedikation N ^a = 81 N ^b = 82
Alter	in Jahren [MW (SD)] ^a	27,3 (10,54)	29,5 (12,19)
Gewicht	in kg [MW (SD)] ^a	71,3 (22,28)	70,0 (19,87)
Größe	in cm [MW (SD)] ^a	167,2 (10,46)	167,1 (10,59)
BMI	in kg / m ² [MW (SD)] ^a	25,2 (6,24)	24,7 (5,91)
Geschlecht	weiblich [n (%)] ^a	46 (56,8)	45 (55,6)
	männlich [n (%)] ^a	35 (43,2)	36 (44,4)
Herkunft	Weiß [n (%)] ^a	44 (54,3)	43 (53,1)
	Schwarz oder Afro-amerikaner [n (%)] ^a	1 (1,2)	3 (3,7)
	Japaner [n (%)] ^a	5 (6,2)	6 (7,4)
	Chinese [n (%)] ^a	18 (22,2)	18 (22,2)
	Andere Asiaten [n (%)] ^a	11 (13,6)	10 (12,3)
	Andere [n (%)] ^a	2 (2,5)	1 (2,5)
Zeit seit der Epilepsie-Diagnose	in Jahren [MW (SD)] ^b	15,7 (10,76)	18,6 (12,57)
Typ der Anfälle*	Tonisch-klonisch [n (%)] ^b	81 (100,0)	82 (100,0)
	Myoklonisch [n (%)] ^b	32 (39,5)	33 (40,2)
	Absence [n (%)] ^b	42 (51,9)	41 (50,0)
	Klonisch [n (%)] ^b	0 (0,0)	1 (1,2)
	Tonisch [n (%)] ^b	0 (0,0)	2 (2,4)
	Atonisch [n (%)] ^b	0 (0,0)	1 (1,2)
Anzahl der gleichzeitig eingenommen AEDs	1 AED [n (%)] ^b	26 (32,1)	29 (35,4)
	2 AED [n (%)] ^b	39 (48,1)	36 (43,9)
	3 AED [n (%)] ^b	16 (19,8)	17 (20,7)
	Carbamazepin [n (%)] ^b	4 (4,9)	9 (11,0)

Baseline Charakteristikum	Ausprägung	Perampanel und Basismedikation N^a = 81 N^b = 81	Placebo und Basismedikation N^a = 81 N^b = 82
AEDs, die zu Baseline genommen wurden*	Oxcarbazepin [n (%)] ^b	2 (2,5)	3 (3,7)
	Phenytoin [n (%)] ^b	3 (3,7)	6 (7,3)
	Acetazolamid [n (%)] ^b	2 (2,5)	0 (0,0)
	Clobazam [n (%)] ^b	3 (3,7)	3 (3,7)
	Clonazepam [n (%)] ^b	4 (4,9)	10 (12,2)
	Clorazepat [n (%)] ^b	0 (0,0)	1 (1,2)
	Ergenyl Chrono [n (%)] ^b	8 (9,9)	7 (8,5)
	Ethosuximid [n (%)] ^b	3 (3,7)	3 (3,7)
	Gabapentin [n (%)] ^b	0 (0,0)	3 (3,7)
	Lacosamid [n (%)] ^b	3 (3,7)	1 (1,2)
	Lamotrigin [n (%)] ^b	33 (40,7)	31 (37,8)
	Levetiracetam [n (%)] ^b	30 (37,0)	21 (25,6)
	Lorazepam [n (%)] ^b	0 (0,0)	3 (3,7)
	Mesuximid [n (%)] ^b	0 (0,0)	1 (1,2)
	Phenobarbital [n (%)] ^b	5 (6,2)	2 (2,4)
	Sultiam [n (%)] ^b	0 (0,0)	1 (1,2)
	Tiagabin [n (%)] ^b	1 (1,2)	0 (0,0)
	Topiramamat [n (%)] ^b	18 (22,2)	7 (8,5)
	Valproat [n (%)] ^b	27 (33,3)	28 (34,1)
Zonisamid [n (%)] ^b	6 (7,4)	13 (15,9)	

Baseline Charakteristikum	Ausprägung	Perampanel und Basismedikation N^a = 81 N^b = 81	Placebo und Basismedikation N^a = 81 N^b = 82
Länder	Australien [n (%)] ^b	9 (11,0)	8 (9,8)
	Österreich [n (%)] ^b	1 (1,2)	0 (0,0)
	China [n (%)] ^b	19 (23,2)	18 (22,0)
	Tschechische Republik [n (%)] ^b	3 (3,7)	2 (2,4)
	Frankreich [n (%)] ^b	1 (1,2)	2 (2,4)
	Deutschland [n (%)] ^b	3 (3,7)	3 (3,7)
	Griechenland [n (%)] ^b	1 (1,2)	1 (1,2)
	Indien [n (%)] ^b	7 (8,5)	6 (7,3)
	Israel [n (%)] ^b	1 (1,2)	2 (2,4)
	Japan [n (%)] ^b	5 (6,1)	6 (7,3)
	Südkorea [n (%)] ^b	3 (3,7)	4 (4,9)
	Lettland [n (%)] ^b	4 (4,9)	4 (4,9)
	Litauen [n (%)] ^b	2 (2,4)	2 (2,4)
	Polen [n (%)] ^b	3 (3,7)	3 (3,7)
	Serbien [n (%)] ^b	1 (1,2)	1 (1,2)
	USA [n (%)] ^b	19 (23,2)	20 (24,4)

a: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (ITT-FAS), wenn nicht anders angegeben

b: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im Safety Analysis Set (SAS), wenn nicht anders angegeben

*: Mehrfachnennungen sind möglich

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.

Studie 332

Studie 332 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III Studie, durchgeführt an 95 Untersuchungszentren in 16 Ländern (Österreich, Australien, China, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Indien, Israel, Japan, Lettland, Litauen, Polen, Serbien, Südkorea und den Vereinigten Staaten von Amerika (USA)). In Parallelgruppen wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel vs. Placebo untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie im Alter von 12 Jahren und darüber, die trotz Einnahme von bis zu

drei verschiedenen AEDs in stabiler Dosierung weiterhin primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle hatten. Insgesamt wurden 164 Patienten randomisiert. Das angestrebte Verhältnis der Gruppenaufteilung betrug 1:1, so dass 82 Patienten in die Perampanel-Gruppe, und 82 Patienten in die Placebo-Gruppe aufgenommen wurden. Ein Patient der Perampanel-Gruppe zog die Einverständniserklärung zurück, bevor er eine Dosis der Studienmedikation erhielt, dementsprechend wurde dieser Patient sowohl aus dem Intention-to-treat Full Analysis Set (ITT-FAS) als auch aus dem Safety Analysis Set (SAS) ausgeschlossen. Für einen Patienten der Placebo-Gruppe wurden keine post-Baseline Daten erfasst, weshalb dieser Patient aus dem ITT-FAS ausgeschlossen wurde. Die Randomisierung erfolgte in einem Blockverfahren über ein interaktives Sprachdialogsystem (engl. Interactive Voice Response System – IVRS).

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

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

Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer vierwöchigen Nachbeobachtungs-Phase zu einem abschließenden Untersuchungstermin.

Primäre Endpunkte zum Wirksamkeitsnachweis waren die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zum Ausgangswert (primärer Wirksamkeitsendpunkt der FDA) und die Responder-Rate, definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (primärer Wirksamkeitsendpunkt der EMA). Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren vor allem die Art, Inzidenz und Schwere von UEs sowie die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs. Für die beiden o.g. primären Endpunkte, prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit und Responder-Rate, wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die Analyse des ersten primären Endpunkts, die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie pro 28 Tage, wurden die Anfallshäufigkeit pro 28 Tage zu Baseline und die prozentuale Veränderung pro 28 Tage während der Behandlung Rang-

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

Dieselbe mathematische Vorgehensweise wurde auch zur Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen angewandt.

Zur Analyse des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle erreichten und die Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle erreichten, wurde Fischers exakter Test verwendet. Die Ergebnisse des QOLIE-31-P wurden anhand des ITT-FAS ermittelt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse wurde mittels deskriptiver Statistik dargestellt.

Die Analyse der Sicherheitsparameter erfolgte deskriptiv.

Als Datengrundlage für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte diente das ITT-FAS, welches alle randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Doppelblind-Phase vorlag, beinhaltete. Für die Auswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte wurden Daten des SAS ausgewertet, d.h. die Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 332	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die jeweilige Gesamtpopulation der Studien:

Studie 332

Bei Studie 332 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III Vergleichsstudie mit Parallelgruppen mit der Zieldosis 8mg/Tag Perampanel. Die Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenteilung erfolgte mithilfe eines IVRS. Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von Patienten und / oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3 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 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichen (Erhaltungs-Phase)	Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichen (Erhaltungs-Phase)	QOLIE-31-P (vom Patienten gewichtete Lebensqualität bei Epilepsie (engl. Quality of Life in Epilepsy - Problems))
Studie 332	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Gesamtmortalität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	Unerwünschte Ereignisse gesamt*	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Studie 332	ja	ja	ja	ja	ja

*supportiver Endpunkt

Als Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse werden die folgenden UE betrachtet: UE, die im Zusammenhang stehen mit Missbrauchpotential, suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten, Aufmerksamkeit oder Kognition, Feindseligkeit/Aggression, Psychose und psychotischer Störung, Status epilepticus und Konvulsionen, medikamentenbezogenen hepatischen Störungen, kardialen UE und auffälligem EKG, Hautausschlag, Stürzen sowie Unfällen oder Verletzung. Diese UE werden in Studie 332 a priori als UE von besonderem Interesse festgelegt und gemäß engem und breitem MedDRA SMQ zusammengefasst. Einzig die UE, die im Zusammenhang mit Feindseligkeit/Aggression oder Psychose und psychotischer Störung stehen, wurden sowohl nach breitem und engem MedDRA SMQ als auch ausschließlich nach engem MedDRA SMQ aufgeführt.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe 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 Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – RCT

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

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

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen), ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT-FAS (Perampanel: n=81; Placebo: n=81) berechnet. Je ein randomisierter Patient der Placebo-Gruppe und der Perampanel-Gruppe wurden aus der ITT-FAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren

bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

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

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

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz		
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI	p-Wert ggü. Placebo
Studie 332												
Perampanel und Basismedikation	Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$)	81	52	64,2	ITT FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	2,75	1,45; 5,19	1,63	1,19; 2,23	0,25	0,09; 0,41	0,0020
Placebo und Basismedikation		81	32	39,5								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

p-Wert wurde anhand der nicht fehlenden Werten und des Tests zur Risikodifferenz (gleich Null) berechnet

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

Studie 332

Die Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen des ITT-FAS für die Erhaltungs-Phase mit „Last observation carried forward“ (LOCF) war höher für die Gruppe, die Perampanel und eine Basistherapie erhielt (64,2%) als für die Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielt (39,5%). Das adjustierte RR beträgt 1,63 [95%-KI: 1,19; 2,23] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der Risikodifferenz (RD) sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Der Vorteil von Perampanel und Basistherapie ist statistisch signifikant, der p-Wert für den RD Unterschied gegenüber der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielt, lag bei 0,0020 bei Behandlung mit Perampanel.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – RCT

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase)

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten, ermittelt aus den Anfallstagebüchern

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) 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
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT-FAS (Perampanel: n=81; Placebo: n=81) berechnet. Je ein randomisierter Patient der Placebo-Gruppe und der Perampanel-Gruppe wurden aus der ITT-FAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Das LOCF Prinzip wurde nicht angewendet, um fehlende Werte zum Studienende zu imputieren. Patienten, die nicht bis zum vorgesehenen Studienende teilgenommen hatten, wurden als nicht anfallsfrei gewertet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz		
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI	p-Wert ggü. Placebo
Studie 332												
Perampanel und Basismedikation	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten	81	25	30,9	ITT-FAS	3,17	1,41; 7,14	2,50	1,29; 4,86	0,19	0,05; 0,32	0,0061
Placebo und Basismedikation		81	10	12,3								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

p-Wert wurde anhand der nicht fehlenden Werten und des Tests zur Risikodifferenz (gleich Null) berechnet

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

Studie 332

Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (ITT-FAS) erreichten 25 Patienten (30,9%) aus der Gruppe, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten und 10 Patienten (12,3%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Das adjustierte RR beträgt 2,50 [95%-KI: 1,29; 4,86] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Der Vorteil von Perampanel und Basistherapie ist statistisch signifikant, der p-Wert für den RD Unterschied gegenüber der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielt, lag bei 0,0061 bei Behandlung mit Perampanel.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung der Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Responder-Rate bei jeglichen Anfällen), ermittelt aus den Anfallstagebüchern Jegliche Anfälle umfasst dabei primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle, myoklonische Anfälle, Absencen, tonische Anfälle, klonische Anfälle und atonische Anfälle.

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT-FAS (Perampanel: n=81; Placebo: n=81) berechnet. Je ein randomisierter Patient der Placebo-Gruppe und der Perampanel-Gruppe wurden aus der ITT-FAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für die Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz		
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI	p-Wert ggü. Placebo
Studie 332												
Perampanel und Basismedikation	Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))	81	37	45,7	ITT-FAS - Erhaltungs-Phase, LOCF	1,59	0,85; 3,00	1,32	0,90; 1,94	0,11	-0,05; 0,27	0,1968
Placebo und Basismedikation		81	28	34,6								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

p-Wert wurde anhand der nicht fehlenden Werten und des Tests zur Risikodifferenz (gleich Null) berechnet

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Responder-Rate bei jeglichen Anfällen des ITT-FAS für die Erhaltungs-Phase mit LOCF war höher für die Gruppe, die Perampanel und eine Basistherapie erhielt (45,7%) als für die Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielt (34,6%). Das adjustierte RR beträgt 1,32 [95%-KI: 0,90; 1,94] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Der Vorteil von Perampanel und Basistherapie erreichte nicht das geforderte Signifikanzniveau von 0,05, der p-Wert für den RD Unterschied gegenüber der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielt, lag bei 0,1968 bei Behandlung mit Perampanel.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) –RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase)

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten, ermittelt aus den Anfallstagebüchern Jegliche Anfälle umfasst dabei primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle, myoklonische Anfälle, Absencen, tonische Anfälle, klonische Anfälle und atonische Anfälle.

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) 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
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT-FAS (Perampanel: n=81; Placebo: n=81) berechnet. Je ein randomisierter Patient der Placebo-Gruppe und der Perampanel-Gruppe wurden aus der ITT-FAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Das LOCF Prinzip wurde nicht angewendet, um fehlende Werte zum Studienende zu imputieren. Patienten, die nicht bis zum vorgesehenen Studienende teilgenommen hatten, wurden als nicht anfallsfrei gewertet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertung sart und -kollektiv	Behandlungsunterschied						
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz		
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI	p-Wert ggü. Placebo
Studie 332												
Perampanel und Basismedikation	Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten	81	19	23,5	ITT-FAS	5,90	1,91; 18,24	4,75	1,69; 13,35	0,19	0,07; 0,30	0,0011
Placebo und Basismedikation		81	4	4,9								

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

p-Wert wurde anhand der nicht fehlenden Werten und des Tests zur Risikodifferenz (gleich Null) berechnet

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen (ITT-FAS) erreichten 19 Patienten (23,5%) aus der Gruppe, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten und vier Patienten (4,9%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Das adjustierte RR beträgt 4,75 [95%-KI: 1,69; 13,35] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR. Der Vorteil von Perampanel und Basistherapie ist statistisch signifikant, der p-Wert für den RD Unterschied gegenüber der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielt, lag bei 0,0011 bei Behandlung mit Perampanel.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 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 4-22: Operationalisierung der Lebensqualität anhand QOLIE-31-P

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Veränderungen der Lebensqualität gemessen am Gesamtpunktwert einzelner Domänen, Kategorien und Items aus dem QOLIE-31-P (Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten)

Quellen: (Eisai 2015)

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für QOLIE-31-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 332	niedrig	Ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT-FAS (Perampanel: n=81; Placebo: n=81) berechnet. Je ein randomisierter Patient der Placebo-Gruppe und der Perampanel-Gruppe wurden aus der ITT-FAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%), da nur Patienten ab 18 Jahren den Fragebogen ausgefüllt haben und die Erhebung nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt QOLIE-31-P für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Energie / Müdigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Baseline			Ende der Studie		
		N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)
Studie 332							
Perampanel und Basistherapie	Energie / Müdigkeit	47	52,4 (47,1; 57,8)	50,0 (15,0-90,0)	49	55,4 (49,5; 61,2)	60,0 (15,0-90,0)
Placebo und Basistherapie		48	54,7 (49,7; 59,7)	55,0 (10,0-90,0)	55	50,0 (43,7; 56,3)	50,0 (0,0-90,0)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Energie / Müdigkeit“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Veränderung seit Baseline		Differenz der Veränderungen zu Baseline von Perampanel und Basistherapie zu Placebo und Basistherapie	
		LSMean	95%-KI	Differenz LSMean	95%-KI
Studie 332					
Perampanel und Basistherapie	Energie / Müdigkeit	1,61	-3,7; 6,9	5,83	-1,5; 13,2
Placebo und Basistherapie		-4,23	-9,3; 0,9		

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Studie 332

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Energie / Müdigkeit“ lag im ITT-FAS bei 52,4 [95%-KI 47,1; 57,8] für Perampanel und Basistherapie. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Energie / Müdigkeit“ 55,4 [95%-KI 49,5; 61,2]. In der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 54,7 [95%-KI 49,7; 59,7] (Baseline) und 50,0 [95%-KI 43,7; 56,3] (Ende der Studie). Eine numerische Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Baseline in der Domäne „Energie / Müdigkeit“ konnte für Perampanel und Basistherapie festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-25) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Perampanel und Basistherapie und Placebo und Basistherapie.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Baseline			Ende der Studie		
		N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)
Studie 332							
Perampanel und Basistherapie	Gefühlszustand (Stimmung)	47	61,7 (55,9; 67,5)	64,0 (24,0-100,0)	49	61,9 (55,9; 67,8)	60,0 (24,0-100,0)
Placebo und Basistherapie		48	64,7 (58,8; 70,5)	68,0 (4,0-100,0)	55	63,0 (57,0; 69,0)	64,0 (4,0-100,0)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell – (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Veränderung seit Baseline		Differenz der Veränderungen zu Baseline von Perampanel und Basistherapie zu Placebo und Basistherapie	
		LSMean	95%-KI	Differenz LSMean	95%-KI
Studie 332					
Perampanel und Basistherapie	Gefühlszustand (Stimmung)	0,56	-4,0; 5,1	0,99	-5,3; 7,3
Placebo und Basistherapie		-0,43	-4,8; 3,9		

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Studie 332

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ lag im ITT-FAS bei 61,7 [95%-KI 55,9; 67,5] für Perampanel und Basistherapie. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Gefühlszustand (Stimmung)“ 61,9 [95%-KI 55,9; 67,8]. In der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 64,7 [95%-KI 58,8; 70,5] (Baseline) und 63,0 [95%-KI 57,0; 69,0] (Ende der Studie). Eine numerische Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Baseline in der Domäne „Gefühlszustand (Stimmung)“ konnte für Perampanel und Basistherapie festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-27) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Perampanel und Basistherapie und Placebo und Basistherapie.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Baseline			Ende der Studie		
		N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)
Studie 332							
Perampanel und Basistherapie	Tägliche Aktivitäten	47	42,2 (34,9; 49,6)	38,0 (4,0-100,0)	49	54,0 (46,0; 61,9)	56,0 (5,0-100,0)
Placebo und Basistherapie		48	51,1 (44,3; 58,0)	52,0 (0,0-100,0)	55	55,2 (47,1; 63,2)	58,5 (0,0-100,0)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Veränderung seit Baseline		Differenz der Veränderungen zu Baseline von Perampanel und Basistherapie zu Placebo und Basistherapie	
		LSMean	95%-KI	Differenz LSMean	95%-KI
Studie 332					
Perampanel und Basistherapie	Tägliche Aktivitäten	8,55	1,7; 15,4	3,03	-6,5; 12,6
Placebo und Basistherapie		5,52	-1,1; 12,1		

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Studie 332

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Tägliche Aktivitäten“ lag im ITT-FAS bei 42,2 [95%-KI 34,9; 49,6] für Perampanel und Basistherapie. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Tägliche Aktivitäten“ 54,0 [95%-KI 46,0; 61,9]. In der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 51,1 [95%-KI 44,3; 58,0] (Baseline) und 55,2 [95%-KI 47,1; 63,2] (Ende der Studie). Eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Baseline in der Domäne „Tägliche Aktivitäten“ konnte für Perampanel und Basistherapie festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-29) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Perampanel und Basistherapie und Placebo und Basistherapie.

Tabelle 4-30: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Baseline			Ende der Studie		
		N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)
Studie 332							
Perampanel und Basistherapie	Geistige Aktivität	47	51,1 (43,0; 59,2)	53,9 (0,0-96,7)	49	57,6 (49,3; 65,9)	56,7 (10,0-100,0)
Placebo und Basistherapie		48	55,7 (48,8; 62,7)	53,9 (1,3-100,0)	55	59,9 (52,9; 66,9)	60,1 (10,0-100,0)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Veränderung seit Baseline		Differenz der Veränderungen zu Baseline von Perampanel und Basistherapie zu Placebo und Basistherapie	
		LSMean	95%-KI	Differenz LSMean	95%-KI
Studie 332					
Perampanel und Basistherapie	Geistige Aktivität	4,48	-0,7; 9,7	-0,77	-8,0; 6,5
Placebo und Basistherapie		5,25	0,2; 10,3		

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Studie 332

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Geistige Aktivität“ lag im ITT-FAS bei 51,1 (43,0; 59,2) für Perampanel und Basistherapie. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Geistige Aktivität“ 57,6 (49,3; 65,9). In der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 55,7 (48,8; 62,7) (Baseline) und 59,9 (52,9; 66,9) (Ende der Studie). Eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Baseline in der Domäne „Geistige Aktivität“ konnte für Perampanel und Basistherapie festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-31) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Perampanel und Basistherapie und Placebo und Basistherapie.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Baseline			Ende der Studie		
		N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)
Studie 332							
Perampanel und Basistherapie	Auswirkungen des Medikaments	47	46,2 (37,7; 54,6)	47,2 (0,0-100,0)	49	52,6 (43,2; 62,0)	44,4 (0,0-100,0)
Placebo und Basistherapie		48	56,6 (48,3; 64,9)	61,1 (0,0-100,0)	55	53,9 (45,9; 61,9)	52,8 (0,0-100,0)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Veränderung seit Baseline		Differenz der Veränderungen zu Baseline von Perampanel und Basistherapie zu Placebo und Basistherapie	
		LSMean	95%-KI	Differenz LSMean	95%-KI
Studie 332					
Perampanel und Basistherapie	Auswirkungen des Medikaments	2,18	-5,0; 9,4	3,95	-6,1; 14,0
Placebo und Basistherapie		-1,78	-8,7; 5,2		

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Studie 332

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ lag im ITT-FAS bei 46,2 [95%-KI: 37,7; 54,6] für Perampanel und Basistherapie. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Auswirkungen des Medikaments“ 52,6 [95%-KI: 43,2; 62,0]. In der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 56,6 [95%-KI: 48,3; 64,9] (Baseline) und 53,9 [95%-KI: 45,9; 61,9] (Ende der Studie). Eine numerische Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Baseline in der Domäne „Auswirkungen des Medikaments“ konnte für Perampanel und Basistherapie festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-33) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Perampanel und Basistherapie und Placebo und Basistherapie.

Tabelle 4-34: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Baseline			Ende der Studie		
		N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)
Studie 332							
Perampanel und Basistherapie	Sorgen wegen der Anfälle	47	36,4 (28,5; 44,3)	39,3 (0,0-95,0)	49	42,8 (33,5; 52,1)	35,0 (6,7-100,0)
Placebo und Basistherapie		48	34,4 (27,0; 41,9)	28,7 (0,0-100,0)	55	45,5 (37,5; 53,5)	44,7 (0,0-100,0)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Veränderung seit Baseline		Differenz der Veränderungen zu Baseline von Perampanel und Basistherapie zu Placebo und Basistherapie	
		LSMean	95%-KI	Differenz LSMean	95%-KI
Studie 332					
Perampanel und Basistherapie	Sorgen wegen der Anfälle	7,52	0,5; 14,5	-4,01	-14,0; 5,7
Placebo und Basistherapie		11,54	4,8; 18,3		

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Studie 332

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ lag im ITT-FAS bei 36,4 [95%-KI: 28,5; 44,3] für Perampanel und Basistherapie. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Sorgen wegen der Anfälle“ 42,8 [95%-KI: 33,5; 52,1]. In der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 34,4 [95%-KI: 27,0; 41,9] (Baseline) und 45,5 [95%-KI: 37,5; 53,5] (Ende der Studie). Eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Baseline in der Domäne „Sorgen wegen der Anfälle“ konnte für Perampanel und Basistherapie sowie für Placebo und Basistherapie festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-33) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Perampanel und Basistherapie und Placebo und Basistherapie.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Baseline			Ende der Studie		
		N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)
Studie 332							
Perampanel und Basistherapie	Lebensqualität insgesamt	47	56,2 (50,5; 61,9)	60,0 (20,0-100,0)	49	56,7 (51,0; 62,4)	55,0 (17,5-87,5)
Placebo und Basistherapie		48	58,9 (54,2; 63,5)	60,0 (5,0-90,0)	55	58,7 (53,4; 64,0)	60,0 (10,0-82,5)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvsiste aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Veränderung seit Baseline		Differenz der Veränderungen zu Baseline von Perampanel und Basistherapie zu Placebo und Basistherapie	
		LSMean	95%-KI	Differenz LSMean	95%-KI
Studie 332					
Perampanel und Basistherapie	Lebensqualität insgesamt	0,98	-3,5; 5,4	-0,13	-6,4; 6,1
Placebo und Basistherapie		1,10	-3,2; 5,5		

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Studie 332

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Lebensqualität insgesamt“ lag im ITT-FAS bei 56,2 [95%-KI: 50,5; 61,9] für Perampanel und Basistherapie. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Lebensqualität insgesamt“ 56,7 [95%-KI: 51,0; 62,4]. In der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 58,9 [95%-KI: 54,2; 63,5] (Baseline) und 58,7 [95%-KI: 53,4; 64,0] (Ende der Studie). Eine numerische Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Baseline in der Domäne „Lebensqualität insgesamt“ konnte für Perampanel und Basistherapie festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-37) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Perampanel und Basistherapie und Placebo und Basistherapie.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für das QOLIE-31-P Item „Gesundheitszustand“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Baseline			Ende der Studie		
		N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)
Studie 332							
Perampanel und Basistherapie	Gesundheitszustand	47	56,2 (50,5; 61,9)	60,0 (20,0-100,0)	49	56,7 (51,0; 62,4)	55,0 (17,5-87,5)
Placebo und Basistherapie		48	58,9 (54,2; 63,5)	60,0 (5,0-90,0)	55	58,7 (53,4; 64,0)	60,0 (10,0-82,5)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Item „Gesundheitszustand“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Veränderung seit Baseline		Differenz der Veränderungen zu Baseline von Perampanel und Basistherapie zu Placebo und Basistherapie	
		LSMean	95%-KI	Differenz LSMean	95%-KI
Studie 332					
Perampanel und Basistherapie	Gesundheitszustand	0,44	-5,3; 6,2	-0,07	-8,2; 8,1
Placebo und Basistherapie		0,51	-5,1; 6,2		

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Studie 332

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Kategorie „Gesundheitszustand“ lag im ITT-FAS bei 56,2 [95%-KI:50,5; 61,9] für Perampanel und Basistherapie. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Gesundheitszustand“ 56,7 [95%-KI:51,0; 62,4]. In der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 58,9 [95%-KI:54,2; 63,5] (Baseline) und 60,0 [95%-KI:10,0-82,5] (Ende der Studie). Eine numerische Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Baseline im Item „Gesundheitszustand“ konnte für Perampanel und Basistherapie festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-39) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Perampanel und Basistherapie und Placebo und Basistherapie.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für die QOLIE-31-P Items „Belastung (Distress)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Baseline			Ende der Studie		
		N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)
Studie 332							
Perampanel und Basistherapie	Belastung (Distress)	47	50,2 (44,2; 56,1)	47,9 (10,0-92,9)	49	54,4 (47,2; 61,6)	53,6 (10,0-100,0)
Placebo und Basistherapie		48	55,8 (51,0; 60,5)	56,1 (12,1-92,9)	55	58,9 (53,3; 64,5)	57,1 (25,0-96,4)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung des Werts der QOLIE-31-P Items „Belastung (Distress)“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Veränderung seit Baseline		Differenz der Veränderungen zu Baseline von Perampanel zu Placebo	
		LSMean	95%-KI ^a	Differenz LSMean	95%-KI ^a
Studie 332					
Perampanel und Basistherapie	Belastung (Distress)	3,26	-1,5; 8,0	-0,88	-7,5; 5,7
Placebo und Basistherapie		4,14	-0,5; 8,8		

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Domäne „Belastung“ lag im ITT-FAS bei 50,2 [95%-KI: 44,2; 56,1] Perampanel. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für „Belastung“ 54,4 [95%-KI: 47,2; 61,6] für Perampanel. In der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 55,8 [95%-KI: 51,0; 60,5] (Baseline) und 58,9 [95%-KI: 53,3; 64,5] (Ende der Studie). Eine numerische Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Baseline in der Domäne „Belastung“ konnte für Perampanel und Basistherapie festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-41) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Perampanel und Basistherapie und Placebo und Basistherapie.

Tabelle 4-42: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für den QOLIE-31-P Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Baseline			Ende der Studie		
		N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95%-KI)	Median (Min-Max)
Studie 332							
Perampanel und Basistherapie	QOLIE-31-P Gesamtscore	47	49,6 (44,5; 54,6)	49,0 (16,7-85,8)	49	54,4 (49,1; 59,7)	55,5 (23,7-87,9)
Placebo und Basistherapie		48	54,0 (50,0; 57,9)	53,8 (16,0-91,9)	55	55,6 (50,8; 60,4)	53,9 (18,0-91,3)

a: Zahl der Patienten in der Auswertung
Quelle: (Eisai 2015)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des QOLIE-31-P Gesamtscores zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvsiste aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell (Doppelblind-Phase)

Studie	Kategorie	Veränderung seit Baseline		Differenz der Veränderungen zu Baseline von Perampanel und Basistherapie zu Placebo und Basistherapie	
		LSMean	95%-KI	Differenz LSMean	95%-KI
Studie 332					
Perampanel und Basistherapie	QOLIE-31-P Gesamtscore	3,98	0,6; 7,3	1,67	-3,0; 6,4
Placebo und Basistherapie		2,31	-0,9; 5,6		

Quelle: (Eisai 2015)

Studie 332

Der durchschnittliche Baseline-Gesamtpunktwert für die QOLIE-31-P Gesamtscore lag im ITT-FAS bei 49,6 [95%-KI: 44,5; 54,6] für Perampanel und Basistherapie. Am Ende der Studie betrug der durchschnittliche Gesamtpunktwert für den QOLIE-31-P Gesamtscore 54,4 [95%-KI: 49,1; 59,7]. In der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, zeigten sich die durchschnittlichen Gesamtpunktwerte von 54,0 [95%-KI: 50,0; 57,9] (Baseline) und 55,6 [95%-KI: 50,8; 60,4] (Ende der Studie). Eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Baseline hinsichtlich des QOLIE-31-P Gesamtscore konnte für Perampanel und Basistherapie festgestellt werden. Die Veränderung der Gesamtpunktwerte aus dem gemischten Modell (Tabelle 4-43) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Perampanel und Basistherapie und Placebo und Basistherapie.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6 Gesamtmortalität – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Todesfälle (Auswertung erfolgte im Rahmen der SUE)

Quellen: (Eisai 2017b)

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität 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
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Des Weiteren entzieht sich die Feststellung der Gesamtanzahl von Todesfällen jeglichen subjektiven Einflüssen. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für (Anzahl der Todesfälle) Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Todesfälle	81	1	1,2	SAS	1,01	0,06; 16,47	1,01	0,06; 15,91	0,00	-0,05; 0,05
Placebo und Basismedikation		82	1	1,2							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Im Rahmen der Studie trat ein (1,2%) Todesfall in der Gruppe auf, die Perampanel und eine Basistherapie erhielt und ein (1,2%) Todesfall in der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielt. Das dazugehörige RR für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 1,01 [95%-KI: 0,06; 15,91]. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUE Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das zum Tode führt, lebensbedrohend ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung führt, zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsdefekt führt oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung medizinisch bedeutsames Ereignis ^a .

^a medizinisch bedeutsam entspricht engl. „medically important“ – ein Ereignis, das nicht unmittelbar den Tod, eine lebensbedrohliche Situation oder einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatte, aber Maßnahmen erforderlich macht, um einen solchen Ausgang zu verhindern.

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) gesamt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel (und antiepileptische Basismedikation)	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUE	81	6	7,4	SAS	0,86	0,28; 2,67	0,87	0,31; 2,47	-0,01	-0,11; 0,08
Placebo (und antiepileptische Basismedikation)		82	7	8,5							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

SUE fanden sich bei sechs Patienten (7,4%) aus der Gruppe, die Perampanel und eine Basistherapie erhielt und bei sieben Patienten (8,5%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielt. Das adjustierte RR beträgt 0,87 [95%-KI: 0,31; 2,47] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

Bei der Mehrzahl der Patienten bildeten sich die SUE vollständig zurück. In der Gruppe, die Perampanel und eine Basistherapie erhielt, kam es bei fünf von sechs Patienten zur vollständigen Rückbildung; in der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielt, kam es bei fünf von sieben Patienten zur vollständigen Rückbildung.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten, die wegen UE die Studie abbrachen

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Patienten, die wegen UE die Studie abbrechen	81	9	11,1	SAS	1,93	0,62; 6,02	1,82	0,64; 5,20	0,05	-0,05; 0,15
Placebo und Basismedikation		82	5	6,1							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

UE waren der Grund für den Abbruch der Studie bei neun Patienten (11,1%) aus der Gruppe, die Perampanel und eine Basistherapie erhielt und bei fünf Patienten (6,1%), aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielt. Das adjustierte RR beträgt 1,82 [95%-KI: 0,64; 5,20] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse gesamt – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse gesamt

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UE (unter Berücksichtigung jeglicher UE) Jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung.

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse gesamt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Gesamtrate der UE entspricht einem kombinierten Endpunkt aus verschiedenen einzelnen UE. Dabei werden auch sowohl Ereignisse abgebildet, die nicht patientenrelevant sind (z. B. reine Laborwertveränderungen von milder bis moderater Ausprägung), als auch Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

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

Die Gesamtrate an UE wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UE	81	67	82,7	SAS	1,87	0,88; 3,95	1,15	0,97; 1,36	0,11	-0,03; 0,25
Placebo und Basismedikation		82	59	72,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Betrachtung der Gesamtrate der UE erfolgt rein supportiv und fließt auf Grund der Limitationen des Endpunktes nicht in die abschließende Bewertung des Zusatznutzens ein.

UE traten bei 67 Patienten (82,7%) aus der Gruppe auf, die Perampanel und eine Basistherapie erhielt und bei 59 Patienten (72,0%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Das adjustierte RR beträgt 1,15 [95%-KI: 0,97; 1,36] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse: Missbrauchpotential – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Missbrauchpotential – RCT

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten mit Missbrauchpotential als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Missbrauchpotential 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
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Der Endpunkt UE Missbrauchpotential beinhaltet Ereignisse von unterschiedlicher Schwere, die gemeinsam erfasst wurden. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

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

Der Endpunkt UE Missbrauchpotential wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Missbrauchpotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Patienten mit UE: Missbrauchpotential	81	0	0	SAS						
Placebo und Basismedikation		82	0	0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Betrachtung des Endpunkts UE Missbrauchpotential erfolgt rein supportiv und fließt auf Grund der Limitationen des Endpunktes nicht in die abschließende Bewertung des Zusatznutzens ein.

Es traten während der Behandlung und auch 30 Tage nach der letzten Einnahme keine Ereignisse auf, die auf ein Missbrauchpotential von Perampanel hinweisen.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – RCT

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten mit suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs.

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Der Endpunkt UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten beinhaltet Ereignisse von unterschiedlicher Schwere, die gemeinsam erfasst wurden. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der Endpunkt UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Patienten mit UE: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	81	2	2,5	SAS	0,67	0,11; 4,10	0,67	0,12; 3,93	-0,01	-0,08; 0,05
Placebo und Basismedikation		82	3	3,7							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Betrachtung des Endpunkts UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten erfolgt rein supportiv und fließt auf Grund der Limitationen des Endpunktes nicht in die abschließende Bewertung des Zusatznutzens ein.

Das UE trat bei zwei Patienten (2,5%) aus der Gruppe auf, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten und bei drei Patienten (3,7%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Das adjustierte RR beträgt 0,67 [95%-KI: 0,12; 3,93] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten mit Aufmerksamkeit oder Kognition als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition 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
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Der Endpunkt UE Aufmerksamkeit oder Kognition beinhaltet Ereignisse von unterschiedlicher Schwere, die gemeinsam erfasst wurden. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

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

Der Endpunkt UE Aufmerksamkeit oder Kognition wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Patienten mit UE: Aufmerksamkeit oder Kognition	81	16	19,8	SAS	1,44	0,63; 3,26	1,35	0,68; 2,67	0,05	-0,08; 0,18
Placebo und Basismedikation		82	12	14,6							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Betrachtung des Endpunkts UE Aufmerksamkeit oder Kognition erfolgt rein supportiv und fließt auf Grund der Limitationen des Endpunktes nicht in die abschließende Bewertung des Zusatznutzens ein.

Das UE trat bei 16 Patienten (19,8%) aus der Gruppe auf, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten und bei 12 Patienten (14,6%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Das adjustierte RR beträgt 1,35 [95%-KI: 0,68; 2,67] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.13 Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) – RCT

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ)

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten mit Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) 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
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Der Endpunkt UE Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) beinhaltet Ereignisse von unterschiedlicher Schwere, die gemeinsam erfasst wurden. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der Endpunkt UE Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Patienten mit UE: Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ)	81	2	2,5	SAS					0,02	-0,02; 0,07
Placebo und Basismedikation		82	0	0,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Betrachtung des Endpunkts UE Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) erfolgt rein supportiv und fließt auf Grund der Limitationen des Endpunktes nicht in die abschließende Bewertung des Zusatznutzens ein.

Das UE trat bei zwei Patienten (2,5%) aus der Gruppe auf, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten und bei keinem Patienten aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Da es keine Ereignisse in der Placebo-Gruppe gab, wurde von einer Berechnung der RR, OR und der 95%-KIs abgesehen. Die RD beträgt 0,02 [95%-KI: -0,02; 0,07] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) – RCT

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ)

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten mit Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 für Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) 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
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Der Endpunkt UE Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) beinhaltet Ereignisse von unterschiedlicher Schwere, die gemeinsam erfasst wurden. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der Endpunkt UE Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Patienten mit UE: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ)	81	15	18,5	SAS	4,43	1,40; 14,01	3,80	1,32; 10,95	0,14	0,03; 0,25
Placebo und Basismedikation		82	4	4,9							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Betrachtung des Endpunkts UE Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) erfolgt rein supportiv und fließt auf Grund der Limitationen des Endpunktes nicht in die abschließende Bewertung des Zusatznutzens ein.

Das UE trat bei 15 Patienten (18,5%) aus der Gruppe auf, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten und bei vier Patienten (4,9%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Das adjustierte RR beträgt 3,80 [95%-KI: 1,32; 10,95] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.15 Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ) – RCT

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ)

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten mit einer Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ) als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ) 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
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Der Endpunkt UE Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ) beinhaltet Ereignisse von unterschiedlicher Schwere, die gemeinsam erfasst wurden. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der Endpunkt UE Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ) wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Patienten mit UE: Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ)	81	3	3,7	SAS	1,01	0,20; 5,17	1,01	0,21; 4,87	0,00	-0,07; 0,07
Placebo und Basismedikation		82	3	3,7							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Betrachtung des Endpunkts UE Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ) erfolgt rein supportiv und fließt auf Grund der Limitationen des Endpunktes nicht in die abschließende Bewertung des Zusatznutzens ein.

Das UE trat bei drei Patienten (3,7%) aus der Gruppe auf, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten und bei drei Patienten (3,7%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Das adjustierte RR beträgt 1,01 [95%-KI: 0,21; 4,87] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.16 Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) – RCT

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ)

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten mit einer Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) 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
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Der Endpunkt UE Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) beinhaltet Ereignisse von unterschiedlicher Schwere, die gemeinsam erfasst wurden. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der Endpunkt UE Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Patienten mit UE: Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ)	81	6	7,4	SAS	2,11	0,51; 8,73	2,02	0,52; 7,82	0,04	-0,05; 0,12
Placebo und Basismedikation		82	3	3,7							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Betrachtung des Endpunkts UE Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) erfolgt rein supportiv und fließt auf Grund der Limitationen des Endpunktes nicht in die abschließende Bewertung des Zusatznutzens ein.

Das UE trat bei sechs Patienten (7,4%) aus der Gruppe auf, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten und bei drei Patienten (3,7%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Das adjustierte RR beträgt 2,02 [95%-KI: 0,52; 7,82] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.17 Unerwünschte Ereignisse: Status epilepticus und Konvulsionen – RCT

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Status epilepticus und Konvulsionen

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten mit Status epilepticus und Konvulsionen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Status epilepticus und Konvulsionen 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
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Der Endpunkt UE Status epilepticus und Konvulsionen beinhaltet Ereignisse von unterschiedlicher Schwere, die gemeinsam erfasst wurden. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Status epilepticus und Konvulsionen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der Endpunkt UE Status epilepticus und Konvulsionen wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Status epilepticus und Konvulsionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Patienten mit UE: Status epilepticus und Konvulsionen	81	3	3,7	SAS	0,75	0,16; 3,46	0,76	0,18; 3,29	-0,01	-0,09; 0,06
Placebo und Basismedikation		82	4	4,9							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Betrachtung des Endpunkts UE Status epilepticus und Konvulsionen erfolgt rein supportiv und fließt auf Grund der Limitationen des Endpunktes nicht in die abschließende Bewertung des Zusatznutzens ein.

Das UE trat bei drei Patienten (3,7%) aus der Gruppe auf, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten und bei vier Patienten (4,9%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Das adjustierte RR beträgt 0,76 [95%-KI: 0,18; 3,29] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.18 Unerwünschte Ereignisse: medikamenten-bezogene hepatische Störungen – RCT

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: medikamenten-bezogene hepatische Störungen

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten mit medikamenten-bezogenen hepatischen Störungen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: medikamenten-bezogene hepatische Störungen 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
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Der Endpunkt UE medikamenten-bezogene hepatische Störungen beinhaltet Ereignisse von unterschiedlicher Schwere, die gemeinsam erfasst wurden. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse medikamenten-bezogene hepatische Störungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der Endpunkt UE medikamenten-bezogene hepatische Störungen wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: medikamenten-bezogene hepatische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Patienten mit UE: medikamenten-bezogene hepatische Störungen	81	2	2,5	SAS	2,05	0,18; 23,07	2,02	0,19; 21,89	0,01	-0,04; 0,07
Placebo und Basismedikation		82	1	1,2							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Betrachtung des Endpunkts UE medikamenten-bezogene hepatische Störungen erfolgt rein supportiv und fließt auf Grund der Limitationen des Endpunktes nicht in die abschließende Bewertung des Zusatznutzens ein.

Das UE trat bei zwei Patienten (2,5%) aus der Gruppe auf, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten und bei einem Patienten (1,2%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Das adjustierte RR beträgt 2,02 [95%-KI: 0,19; 21,89] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.19 Unerwünschte Ereignisse: Kardiale UE und auffällige EKG – RCT

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Kardiale UE und auffällige EKG

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten mit kardialen UE und auffälligem EKG als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Kardiale UE und auffällige EKG 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
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Der Endpunkt UE Kardiale UE und auffällige EKG beinhaltet Ereignisse von unterschiedlicher Schwere, die gemeinsam erfasst wurden. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Kardiale UE und auffällige EKG für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der Endpunkt UE Kardiale UE und auffällige EKG wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Kardiale UE und auffällige EKG aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Patienten mit UE: Kardiale UE und auffällige EKG	81	2	2,5	SAS	1,01	0,14; 7,37	1,01	0,15; 7,02	0,00	-0,06; 0,06
Placebo und Basismedikation		82	2	2,4							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Betrachtung des Endpunkts UE Kardiale UE und auffällige EKG erfolgt rein supportiv und fließt auf Grund der Limitationen des Endpunktes nicht in die abschließende Bewertung des Zusatznutzens ein.

Das UE trat bei zwei Patienten (2,5%) aus der Gruppe auf, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten und bei zwei Patienten (2,4%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Das adjustierte RR beträgt 1,01 [95%-KI: 0,15; 7,02] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.20 Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag – RCT

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten mit Hautausschlag als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Der Endpunkt UE Hautausschlag beinhaltet Ereignisse von unterschiedlicher Schwere, die gemeinsam erfasst wurden. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

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

Der Endpunkt UE Hautausschlag wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Patienten mit UE:	81	5	6,2	SAS	5,33	0,61; 46,66	5,06	0,61; 42,38	0,05	-0,02; 0,12
Placebo und Basismedikation	Hautausschlag	82	1	1,2							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Betrachtung des Endpunkts UE Hautausschlag erfolgt rein supportiv und fließt auf Grund der Limitationen des Endpunktes nicht in die abschließende Bewertung des Zusatznutzens ein.

Das UE trat bei fünf Patienten (6,2%) aus der Gruppe auf, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten und bei einem Patienten (1,2%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Das adjustierte RR beträgt 5,06 [95%-KI: 0,61; 42,38] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.21 Unerwünschte Ereignisse: Stürze – RCT

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Stürze

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten mit Stürzen als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 Unerwünschte Ereignisse: Stürze 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
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Der Endpunkt UE Stürze beinhaltet Ereignisse von unterschiedlicher Schwere, die gemeinsam erfasst wurden. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

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

Der Endpunkt UE Stürze wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Stürze aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Patienten mit UE: Stürze	81	2	2,5	SAS	2,05	0,18; 23,07	2,02	0,19; 21,89	0,01	-0,04; 0,07
Placebo und Basismedikation		82	1	1,2							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Betrachtung des Endpunkts UE Stürze erfolgt rein supportiv und fließt auf Grund der Limitationen des Endpunktes nicht in die abschließende Bewertung des Zusatznutzens ein.

Das UE trat bei zwei Patienten (2,5%) aus der Gruppe auf, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten und bei einem Patienten (1,2%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Das adjustierte RR beträgt 2,02 [95%-KI: 0,19; 21,89] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.1.22 Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung – RCT

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

Tabelle 4-92: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung

Studie	Operationalisierung
Studie 332	Anzahl der Patienten mit Unfällen oder einer Verletzung als UE. Die Erfassung erfolgte im Rahmen des Monitorings der UEs

Quellen: (Eisai Inc. 2014)

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 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung 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
Studie 332	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 332

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des SAS im Rahmen des Safety Monitorings erfasst (Perampanel: n=81, Placebo: n=82). Ein randomisierter Patient der Perampanel-Gruppe wurde aus der SAS Analyse ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Der Endpunkt UE Unfälle oder Verletzung beinhaltet Ereignisse von unterschiedlicher Schwere, die gemeinsam erfasst wurden. Dementsprechend wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

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

Der Endpunkt UE Unfälle oder Verletzung wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Definition des Zielkriteriums	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	Auswertungsart und -kollektiv	Behandlungsunterschied					
						Odds Ratio		Relatives Risiko		Risikodifferenz	
						OR	95%-KI	RR	95%-KI	RD	95%-KI
Studie 332											
Perampanel und Basismedikation	Anzahl der Patienten mit UE:	81	12	14,8	SAS	1,41	0,56; 3,56	1,35	0,60; 3,03	0,04	-0,08; 0,15
Placebo und Basismedikation	Unfälle oder Verletzung	82	9	11,0							

a: Zahl der Patienten in der Auswertung

b: Zahl der Patienten mit Ereignis

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar

Quellen: (Eisai 2017b)

Studie 332

Die Betrachtung des Endpunkts UE Unfälle oder Verletzung erfolgt rein supportiv und fließt auf Grund der Limitationen des Endpunktes nicht in die abschließende Bewertung des Zusatznutzens ein.

Das UE trat bei 12 Patienten (14,8%) aus der Gruppe auf, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten und bei neun Patienten (11,0%) aus der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielten. Das adjustierte RR beträgt 1,35 [95%-KI: 0,60; 3,03] für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie. Die Analyseergebnisse des OR und der RD sind konsistent mit den Ergebnissen für das RR.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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.

Es werden keine Subgruppenanalysen für Endpunkte durchgeführt, die aufgrund von Limitationen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können. Im vorliegenden Dossier trifft dies auf den Endpunkt QOLIE-31-P zu. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%), da nur Patienten ab 18 Jahren den Fragebogen ausgefüllt haben und die Erhebung nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Daher ist eine Subgruppenanalyse des QOLIE-31-P nicht zielführend.

Auf eine post-hoc Subgruppenanalyse der supportiven Endpunkte UE Missbrauchspotential, UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten, UE Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ), UE Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ), UE Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ), UE Status epilepticus und Konvulsionen, UE medikamenten-bezogene hepatische Störungen, UE Kardiale UE und auffällige EKG, UE Hautausschlag und UE Stürze wurde verzichtet, da die in der fünften Version der Allgemeinen Methoden des IQWiG geforderten 10 Patienten mit Ereignis für keinen Endpunkt in den beiden Vergleichsarmen erreicht wurden (IQWiG 2017).

Die Subgruppenanalysen wurden für eine ganze Reihe der im Dossier berichteten Endpunkte post-hoc durchgeführt und sind dafür nicht ausreichend gepowert. Die Subgruppenanalysen sollten daher nicht konfirmatorisch interpretiert werden.

Die Subgruppe „Alter“ wird für die Subgruppenanalyse im Dossier dichotomisiert. Dies weicht von der in der Studie 332 a priori geplanten und durchgeführten Analyse, wie sie im Studienbericht aufgeführt ist, ab. Die Dichotomisierung in die Strata „<18 Jahre“ und „≥18 Jahre“ dient dazu eine höhere Fallzahl in den Strata zu erreichen.

Die Subgruppe Herkunft wird für die Subgruppenanalyse im Dossier dichotomisiert. Dies weicht von der in der Studie 332 a priori geplanten und durchgeführten Analyse, wie sie im Studienbericht aufgeführt ist, ab. Die Dichotomisierung in die Strata „Weiß“ und „Nicht Weiß“ dient zum einen dazu, eine höhere Fallzahl in den Strata zu erreichen und ist zum anderen relevanter für den deutschen Versorgungskontext.

In den Forest-Plots entspricht das Herkunftsstratum „Race: Asian“ dem Stratum „Nicht Weiß“. Die überwiegende Mehrheit des Stratums kommt aus China, Japan oder anderen asiatischen Ländern.

4.3.1.3.2.1 Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse – RCT

Tabelle 4-95: Interaktions-p-Werte für die Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert Studie 332
Alter	0,6124
Geschlecht	0,6294
Herkunft	0,3137
Region	0,3262
Länder (gruppiert)	0,9011
AEDs in der Basistherapie: Lamotrigin	0,3449
AEDs in der Basistherapie: Levetiracetam	0,5095
AEDs in der Basistherapie: Topiramat	0,1088
AEDs in der Basistherapie: Zonisamid	0,6910
AEDs in der Basistherapie: Valproat	0,0520
AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono	0,5943

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

Für den Endpunkt Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ergab sich kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Subgruppen für die Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Studie 332					
Alle Patienten	81 52 (64,2)	81 32 (39,5)	2,75 [1,45; 5,19]	0,25 [0,09; 0,41]	1,63 [1,19; 2,23]
Alter					
<18 Jahre	13 7 (53,8)	9 3 (33,3)	2,33 [0,40; 13,61]	0,21 [-0,30; 0,71]	1,62 [0,56; 4,63]
≥ 18 Jahre	68 45 (66,2)	72 29 (40,3)	2,90 [1,46; 5,78]	0,26 [0,09; 0,43]	1,64 [1,18; 2,28]
Geschlecht					
Männer	35 19 (54,3)	36 13 (36,1)	2,10 [0,81; 5,44]	0,18 [-0,07; 0,44]	1,50 [0,89; 2,56]
Frauen	46 33 (71,7)	45 19 (42,2)	3,47 [1,45; 8,32]	0,30 [0,08; 0,51]	1,70 [1,15; 2,50]
Herkunft					
Weiß	44 30 (68,2)	43 21 (48,8)	2,24 [0,94; 5,37]	0,19 [-0,03; 0,42]	1,40 [0,97; 2,01]
Nicht Weiß	34 20 (58,8)	34 10 (29,4)	3,43 [1,26; 9,37]	0,29 [0,04; 0,55]	2,00 [1,11; 3,62]

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Region					
Nordamerika	19 11 (57,9)	19 8 (42,1)	1,89 [0,52; 6,85]	0,16 [-0,21; 0,52]	1,38 [0,72; 2,64]
Europa	20 16 (80,0)	20 7 (35,0)	7,43 [1,78; 31,04]	0,45 [0,13; 0,77]	2,29 [1,21; 4,32]
Asien / Pazifik	42 25 (59,5)	42 17 (40,5)	2,16 [0,91; 5,17]	0,19 [-0,04; 0,42]	1,47 [0,94; 2,29]
Länder (gruppiert)					
Australien	9 6 (66,7)	8 7 (87,5)	0,29 [0,02; 3,52]	-0,21 [-0,71; 0,29]	0,76 [0,45; 1,30]
Österreich, Griechenland, Serbien und Israel	4 4 (100,0)	4 1 (25,0)		0,75 [0,08; 1,00]	4,00 [0,73; 21,84]
China	18 11 (61,1)	18 6 (33,3)	3,14 [0,80; 12,29]	0,28 [-0,09; 0,65]	1,83 [0,87; 3,88]
Tschechische Republik und Polen	6 4 (66,7)	5 2 (40,0)	3,00 [0,26; 35,33]	0,27 [-0,49; 1,00]	1,67 [0,50; 5,61]
Deutschland	3 3 (100,0)	3 2 (66,7)		0,33 [-0,53; 1,00]	1,50 [0,67; 3,34]
Indien	7 3 (42,9)	6 1 (16,7)	3,75 [0,27; 51,37]	0,26 [-0,37; 0,89]	2,57 [0,35; 18,68]
Japan	5 3 (60,0)	6 3 (50,0)	1,50 [0,14; 16,54]	0,10 [-0,67; 0,87]	1,20 [0,41; 3,51]
Südkorea	3 2 (66,7)	4 0 (0,0)		0,67 [-0,16; 1,00]	

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Lettland	4 2 (50,0)	4 2 (50,0)	1,00 [0,06; 15,99]	0,00 [-0,94; 0,94]	1,00 [0,25; 4,00]
Litauen und Frankreich	3 3 (100,0)	4 0 (0,0)		1,00 [0,71; 1,00]	
USA	19 11 (57,9)	19 8 (42,1)	1,89 [0,52; 6,85]	0,16 [-0,21; 0,52]	1,38 [0,72; 2,64]
AEDs in der Basistherapie**					
Lamotrigin	33 23 (69,7)	31 11 (35,5)	4,18 [1,47; 11,89]	0,34 [0,08; 0,60]	1,96 [1,16; 3,32]
Valproat	27 16 (59,3)	27 15 (55,6)	1,16 [0,40; 3,43]	0,04 [-0,26; 0,34]	1,07 [0,67; 1,69]
Levetiracetam	30 20 (66,7)	20 7 (35,0)	3,71 [1,13; 12,23]	0,32 [0,01; 0,63]	1,90 [1,00; 3,64]
Topiramat	18 12 (66,7)	7 1 (14,3)	12,00 [1,16; 123,68]	0,52 [0,09; 0,96]	4,67 [0,74; 29,49]
Zonisamid	6 5 (83,3)	13 7 (53,8)	4,29 [0,39; 47,63]	0,29 [-0,23; 0,82]	1,55 [0,84; 2,87]
Ergenyl Chrono	8 5 (62,5)	7 3 (42,9)	2,22 [0,28; 17,63]	0,20 [-0,43; 0,83]	1,46 [0,53; 4,00]

* N: Anzahl der Patienten

** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis

*** ein Patient konnte bis zu drei AEDs in der Basistherapie haben, dementsprechend fallen einige Patienten in mehr als eine Kategorie.

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

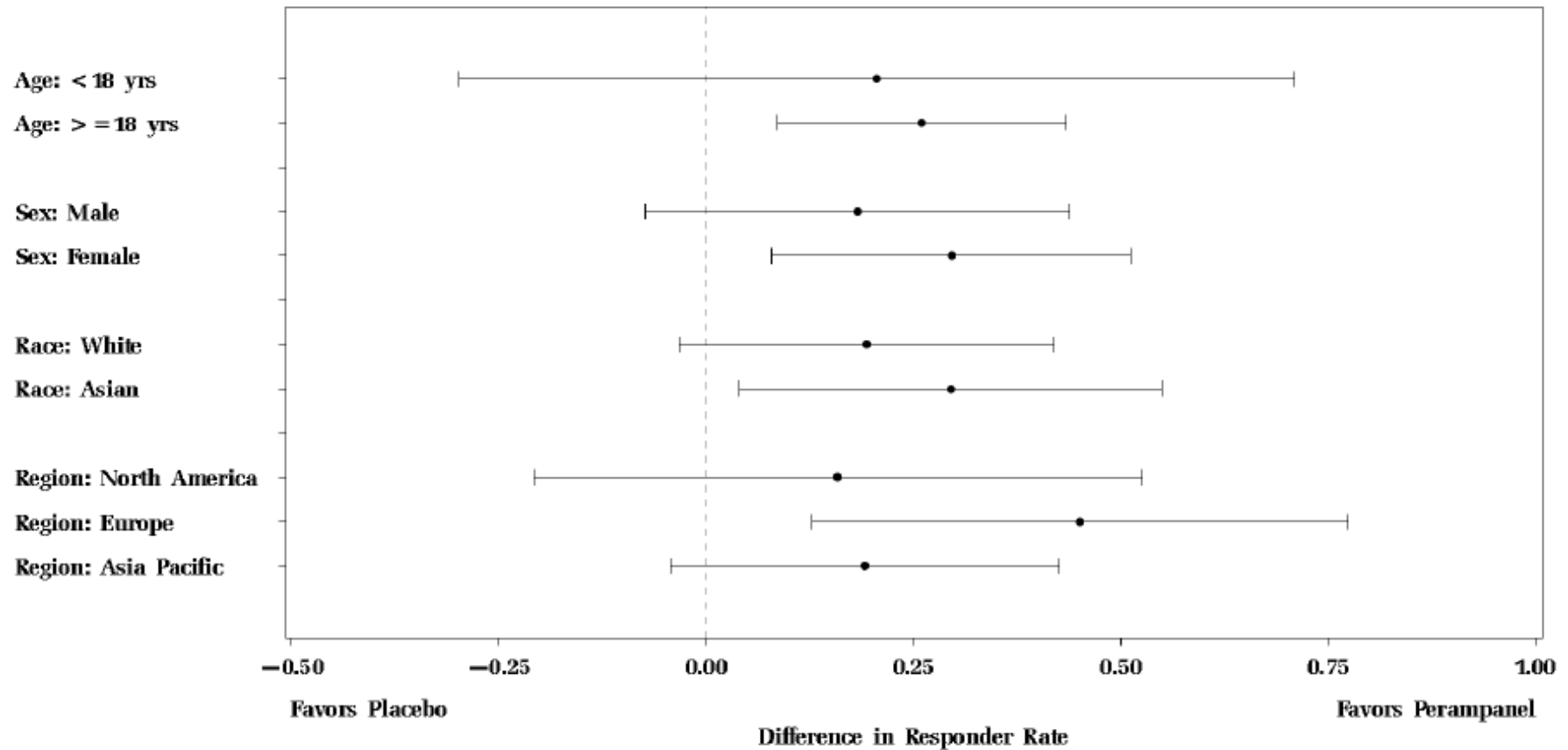


Abbildung 4: Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

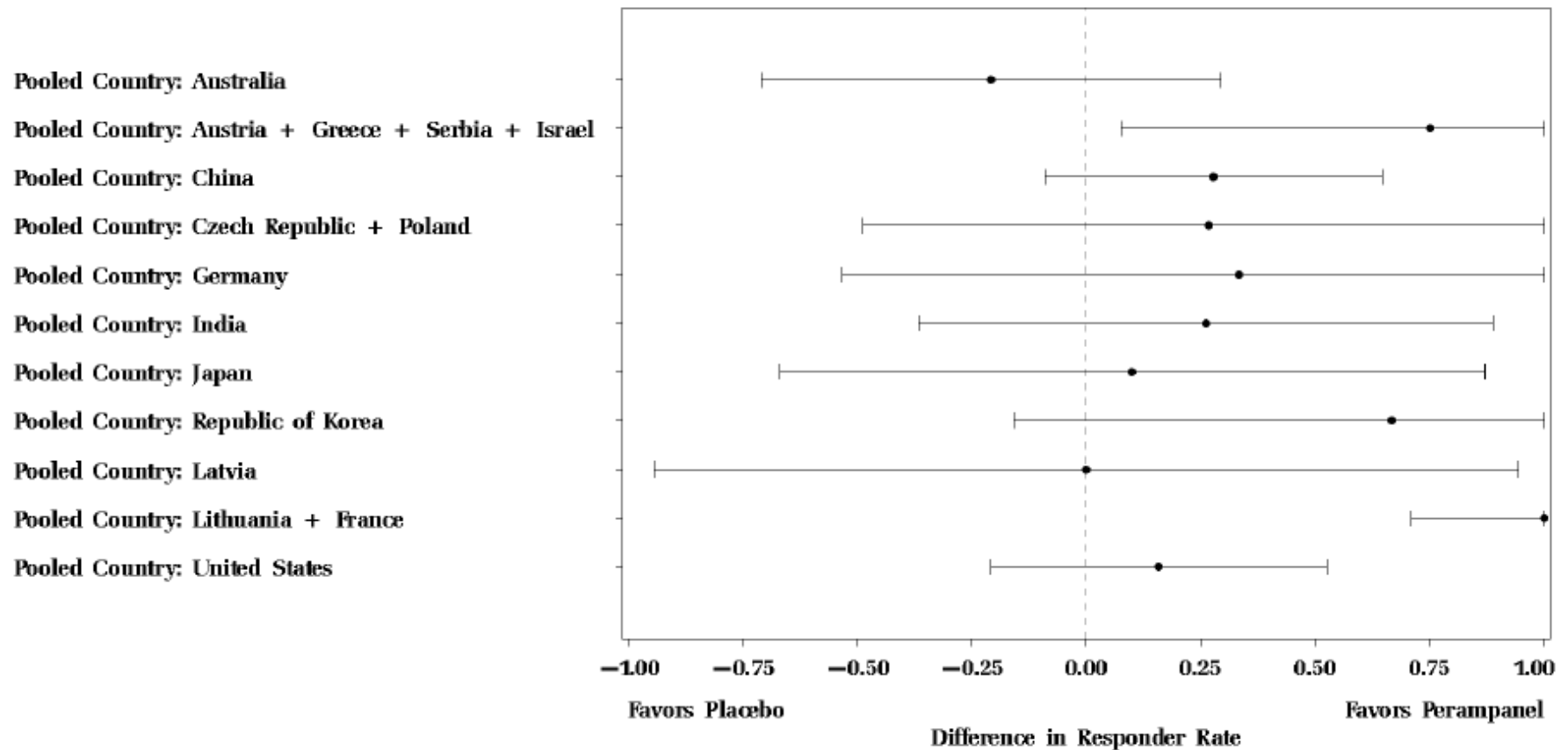


Abbildung 5: Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle:(Eisai 2017a))

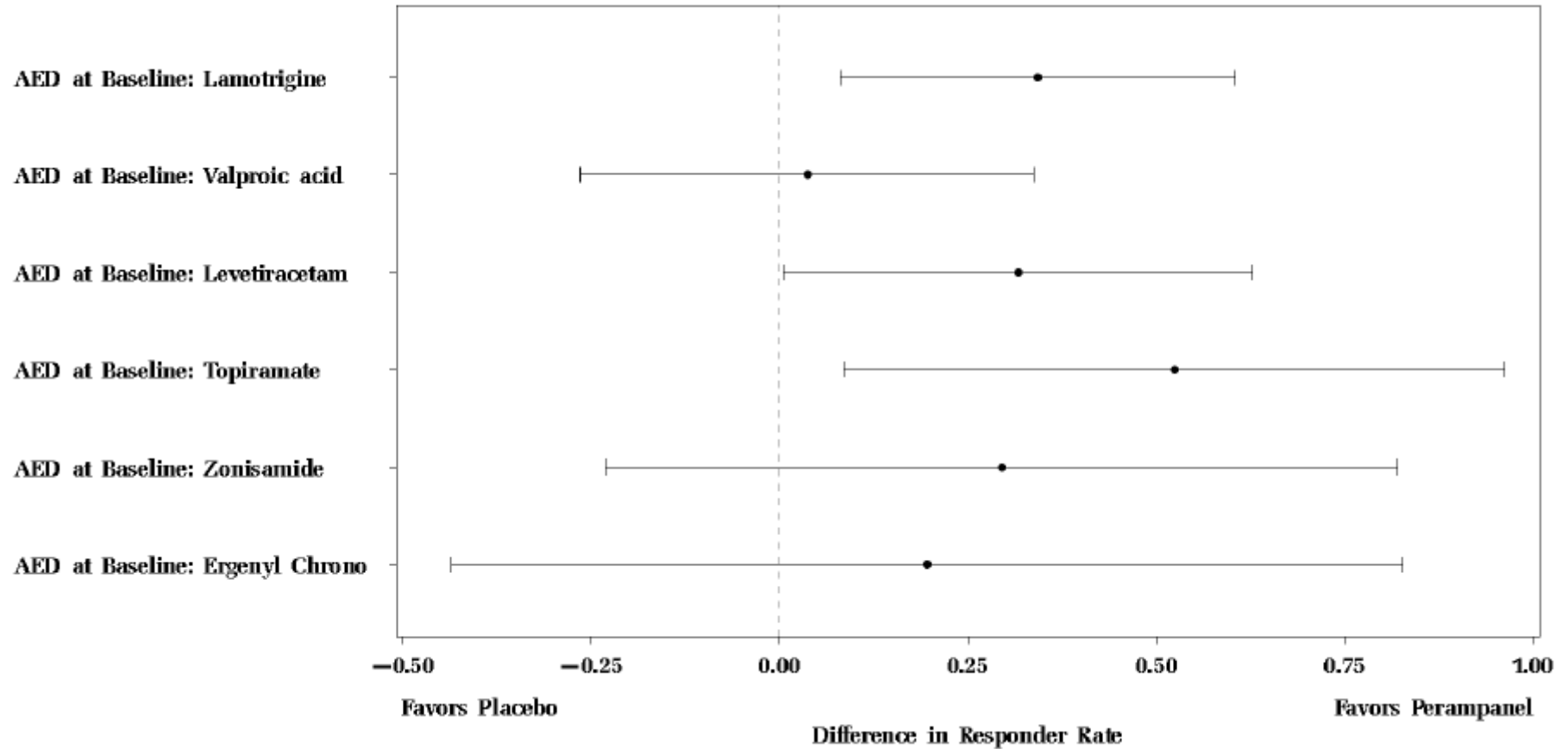


Abbildung 6: Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

4.3.1.3.2.2 Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase)– Subgruppenanalyse – RCT

Tabelle 4-97: Interaktions-p-Werte für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert Studie 332
Alter	0,5970
Geschlecht	0,3864
Herkunft	0,7433
Region	
Länder (gruppiert)	
AEDs in der Basistherapie: Lamotrigin	0,4876
AEDs in der Basistherapie: Levetiracetam	0,8656
AEDs in der Basistherapie: Topiramat	0,9762
AEDs in der Basistherapie: Zonisamid	0,2114
AEDs in der Basistherapie: Valproat	0,5923
AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono	0,4216

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

Für den Endpunkt Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ergab sich kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen. Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Region und Länder (gruppiert) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehreren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Studie 332					
Alle Patienten	81 52 (64,2)	81 32 (39,5)	2,75 [1,45; 5,19]	0,25 [0,09; 0,41]	1,63 [1,19; 2,23]
Alter					
<18 Jahre	13 7 (53,8)	9 3 (33,3)	2,33 [0,40; 13,61]	0,21 [-0,30; 0,71]	1,62 [0,56; 4,63]
≥18 Jahre	68 45 (66,2)	72 29 (40,3)	2,90 [1,46; 5,78]	0,26 [0,09; 0,43]	1,64 [1,18; 2,28]
Geschlecht					
Männer	35 19 (54,3)	36 13 (36,1)	2,10 [0,81; 5,44]	0,18 [-0,07; 0,44]	1,50 [0,89; 2,56]
Frauen	46 33 (71,7)	45 19 (42,2)	3,47 [1,45; 8,32]	0,30 [0,08; 0,51]	1,70 [1,15; 2,50]
Herkunft					
Weiß	44 30 (68,2)	43 21 (48,8)	2,24 [0,94; 5,37]	0,19 [-0,03; 0,42]	1,40 [0,97; 2,01]
Nicht Weiß	34 20 (58,8)	34 10 (29,4)	3,43 [1,26; 9,37]	0,29 [0,04; 0,55]	2,00 [1,11; 3,62]

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Region					
Nordamerika	19 11 (57,9)	19 8 (42,1)	1,89 [0,52; 6,85]	0,16 [-0,21; 0,52]	1,38 [0,72; 2,64]
Europa	20 16 (80,0)	20 7 (35,0)	7,43 [1,78; 31,04]	0,45 [0,13; 0,77]	2,29 [1,21; 4,32]
Asien / Pazifik	42 25 (59,5)	42 17 (40,5)	2,16 [0,91; 5,17]	0,19 [-0,04; 0,42]	1,47 [0,94; 2,29]
Länder (gruppiert)					
Australien	9 6 (66,7)	8 7 (87,5)	0,29 [0,02; 3,52]	-0,21 [-0,71; 0,29]	0,76 [0,45; 1,30]
Österreich, Griechenland, Serbien und Israel	4 4 (100,0)	4 1 (25,0)		0,75 [0,08; 1,00]	4,00 [0,73; 21,84]
China	18 11 (61,1)	18 6 (33,3)	3,14 [0,80; 12,29]	0,28 [-0,09; 0,65]	1,83 [0,87; 3,88]
Tschechische Republik und Polen	6 4 (66,7)	5 2 (40,0)	3,00 [0,26; 35,33]	0,27 [-0,49; 1,00]	1,67 [0,50; 5,61]
Deutschland	3 3 (100,0)	3 2 (66,7)		0,33 [-0,53; 1,00]	1,50 [0,67; 3,34]
Indien	7 3 (42,9)	6 1 (16,7)	3,75 [0,27; 51,37]	0,26 [-0,37; 0,89]	2,57 [0,35; 18,68]
Japan	5 3 (60,0)	6 3 (50,0)	1,50 [0,14; 16,54]	0,10 [-0,67; 0,87]	1,20 [0,41; 3,51]
Südkorea	3 2 (66,7)	4 0 (0,0)		0,67 [-0,16; 1,00]	

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Lettland	4 2 (50,0)	4 2 (50,0)	1,00 [0,06; 15,99]	0,00 [-0,94; 0,94]	1,00 [0,25; 4,00]
Litauen und Frankreich	3 3 (100,0)	4 0 (0,0)		1,00 [0,71; 1,00]	
USA	19 11 (57,9)	19 8 (42,1)	1,89 [0,52; 6,85]	0,16 [-0,21; 0,52]	1,38 [0,72; 2,64]
AEDs in der Basistherapie					
Lamotrigin	33 23 (69,7)	31 11 (35,5)	4,18 [1,47; 11,89]	0,34 [0,08; 0,60]	1,96 [1,16; 3,32]
Valproat	27 16 (59,3)	27 15 (55,6)	1,16 [0,40; 3,43]	0,04 [-0,26; 0,34]	1,07 [0,67; 1,69]
Levetiracetam	30 20 (66,7)	20 7 (35,0)	3,71 [1,13; 12,23]	0,32 [0,01; 0,63]	1,90 [1,00; 3,64]
Topiramat	18 12 (66,7)	7 1 (14,3)	12,00 [1,16; 123,68]	0,52 [0,09; 0,96]	4,67 [0,74; 29,49]
Zonisamid	6 5 (83,3)	13 7 (53,8)	4,29 [0,39; 47,63]	0,29 [-0,23; 0,82]	1,55 [0,84; 2,87]
Ergenyl Chrono	8 5 (62,5)	7 3 (42,9)	2,22 [0,28; 17,63]	0,20 [-0,43; 0,83]	1,46 [0,53; 4,00]

* N: Anzahl der Patienten

** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

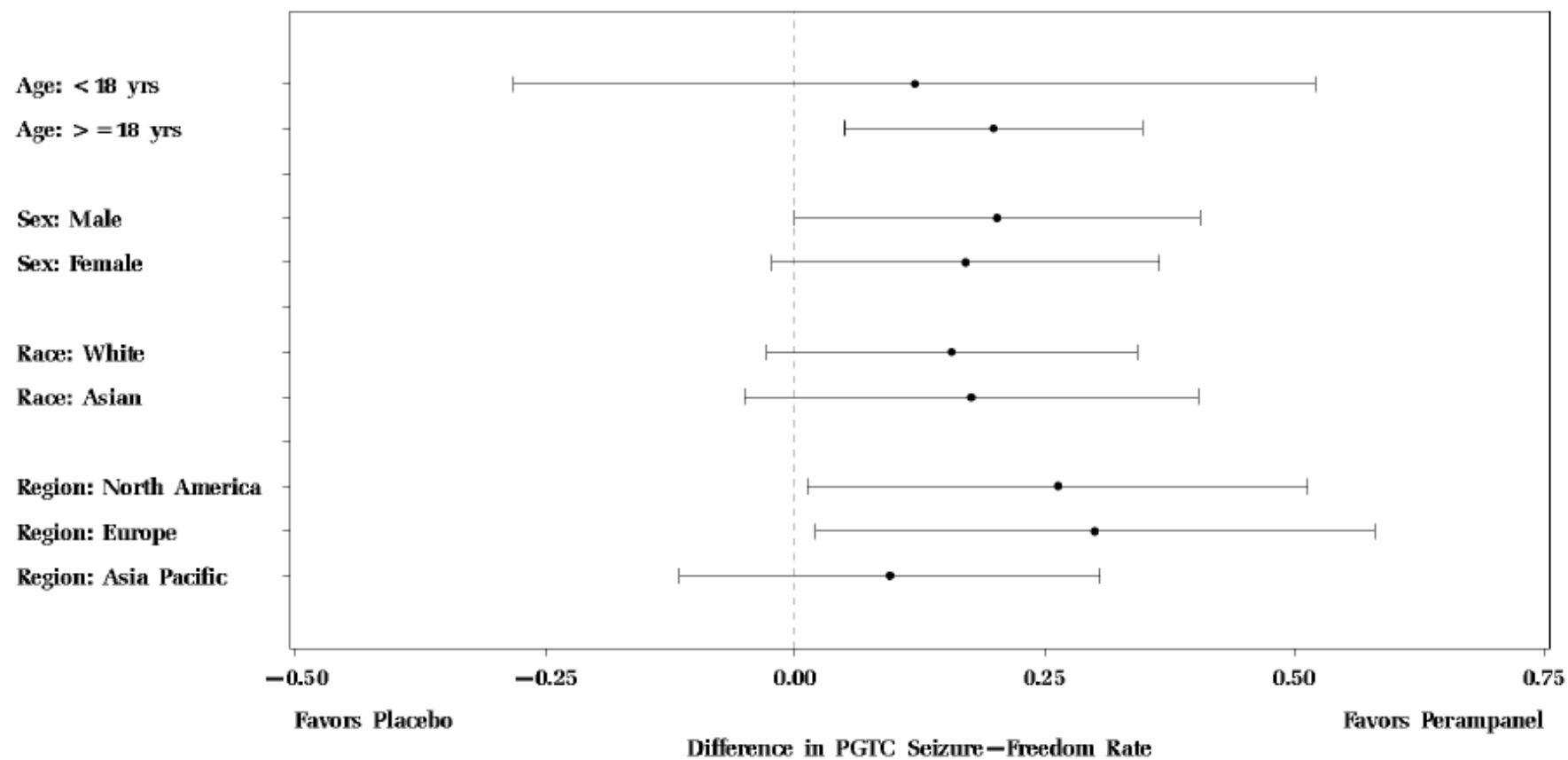


Abbildung 7: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

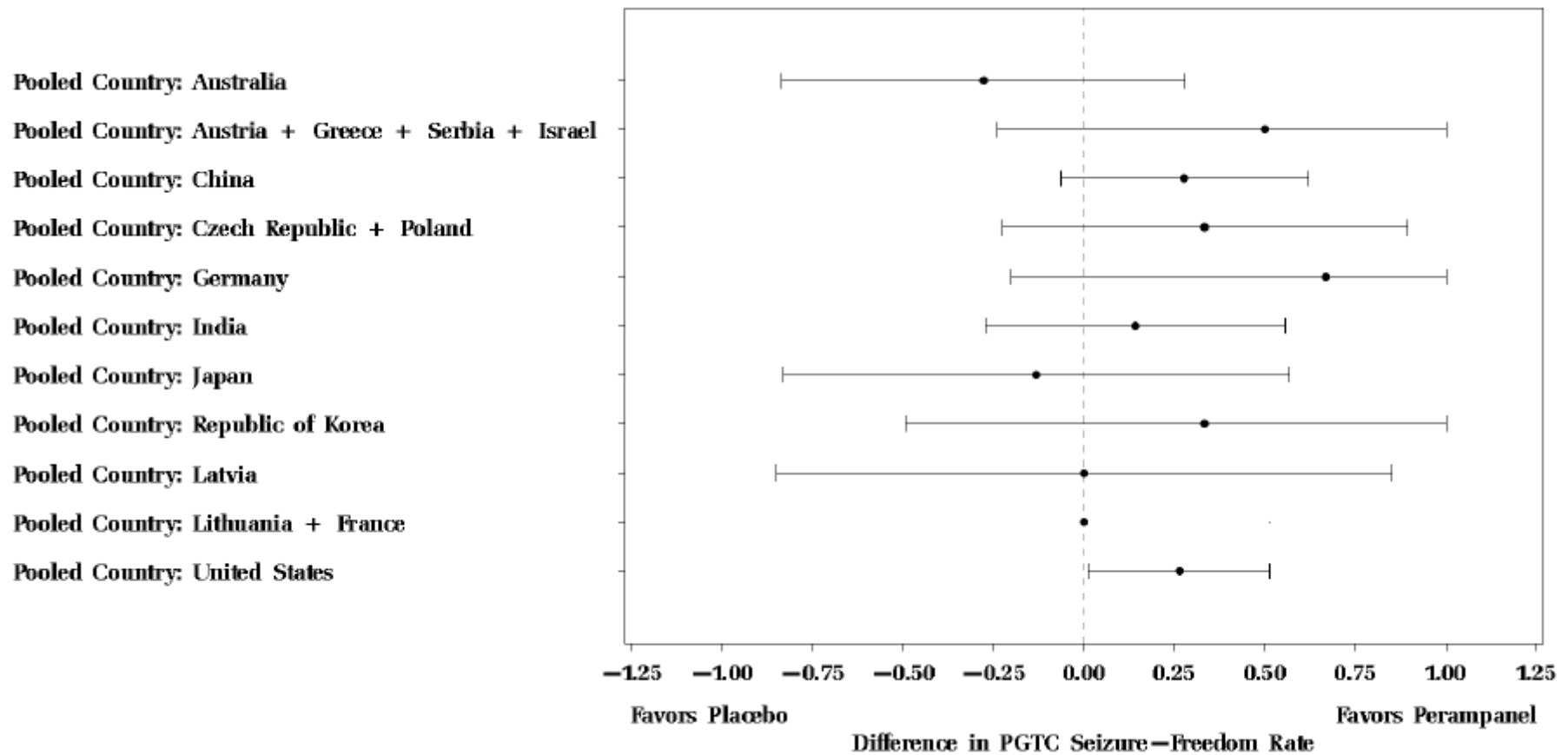


Abbildung 8: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

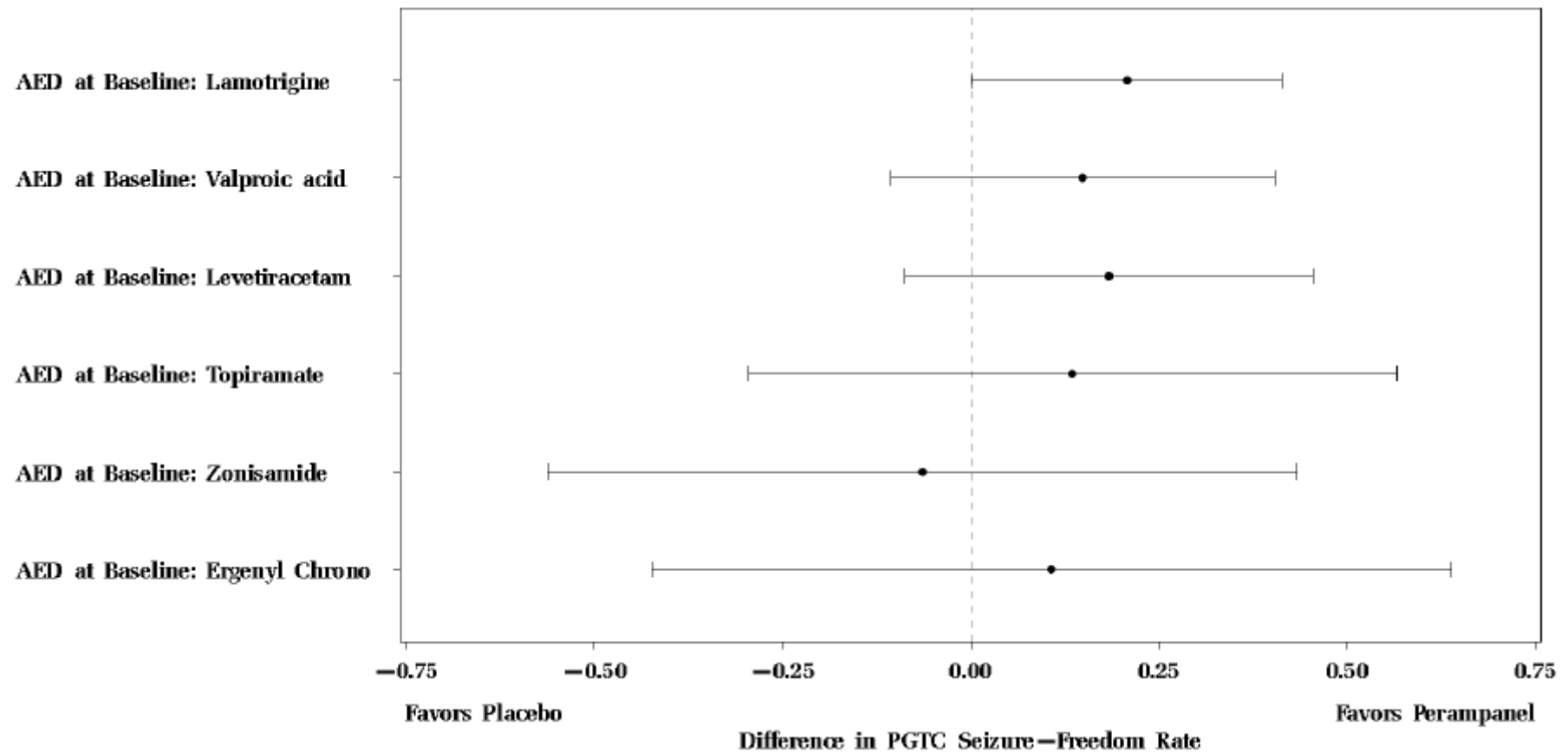


Abbildung 9: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

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

Tabelle 4-99: Interaktions-p-Werte für die Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))

Subgruppe	Interaktions-p-Wert Studie 332
Alter	0,4078
Geschlecht	0,2761
Herkunft	0,9865
Region	0,7309
Länder (gruppiert)	
AEDs in der Basistherapie: Lamotrigin	0,7733
AEDs in der Basistherapie: Levetiracetam	0,2068
AEDs in der Basistherapie: Topiramat	0,9644
AEDs in der Basistherapie: Zonisamid	0,8327
AEDs in der Basistherapie: Valproat	0,0878
AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono	0,2189

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

Für den Endpunkt Responder-Rate bei jeglichen Anfällen ergab sich kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Die Berechnung des Interaktions-p-Wert für die Subgruppe Länder (gruppiert) war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehreren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Subgruppen für die Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Studie 332					
Alle Patienten	81 37 (45,7)	81 28 (34,6)	1,59 [0,85; 3,00]	0,11 [-0,05; 0,27]	1,32 [0,90; 1,94]
Alter					
<18 Jahre	13 5 (38,5)	9 4 (44,4)	0,78 [0,14; 4,39]	-0,06 [-0,57; 0,45]	0,87 [0,32; 2,36]
≥ 18 Jahre	68 32 (47,1)	72 24 (33,3)	1,78 [0,90; 3,52]	0,14 [-0,04; 0,31]	1,41 [0,93; 2,13]
Geschlecht					
Männer	35 14 (40,0)	36 14 (38,9)	1,05 [0,40; 2,71]	0,01 [-0,24; 0,27]	1,03 [0,58; 1,83]
Frauen	46 23 (50,0)	45 14 (31,1)	2,21 [0,94; 5,21]	0,19 [-0,03; 0,41]	1,61 [0,95; 2,71]
Herkunft					
Weiß	44 23 (52,3)	43 18 (41,9)	1,52 [0,65; 3,55]	0,10 [-0,13; 0,34]	1,25 [0,80; 1,96]
Nicht Weiß	34 13 (38,2)	34 10 (29,4)	1,49 [0,54; 4,08]	0,09 [-0,17; 0,34]	1,30 [0,66; 2,55]

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Region					
Nordamerika	19 7 (36,8)	19 7 (36,8)	1,00 [0,27; 3,74]	0,00 [-0,36; 0,36]	1,00 [0,44; 2,30]
Europa	20 10 (50,0)	20 7 (35,0)	1,86 [0,52; 6,61]	0,15 [-0,20; 0,50]	1,43 [0,68; 3,00]
Asien / Pazifik	42 20 (47,6)	42 14 (33,3)	1,82 [0,75; 4,39]	0,14 [-0,09; 0,37]	1,43 [0,84; 2,43]
Länder (gruppiert)					
Australien	9 7 (77,8)	8 4 (50,0)	3,50 [0,43; 28,45]	0,28 [-0,28; 0,84]	1,56 [0,72; 3,38]
Österreich, Griechenland, Serbien und Israel	4 3 (75,0)	4 1 (25,0)	9,00 [0,37; 220,93]	0,50 [-0,35; 1,00]	3,00 [0,50; 17,95]
China	18 7 (38,9)	18 7 (38,9)	1,00 [0,26; 3,82]	0,00 [-0,37; 0,37]	1,00 [0,44; 2,27]
Tschechische Republik und Polen	6 3 (50,0)	5 2 (40,0)	1,50 [0,14; 16,54]	0,10 [-0,67; 0,87]	1,25 [0,33; 4,77]
Deutschland	3 2 (66,7)	3 1 (33,3)	4,00 [0,13; 119,23]	0,33 [-0,75; 1,00]	2,00 [0,33; 11,97]
Indien	7 3 (42,9)	6 1 (16,7)	3,75 [0,27; 51,37]	0,26 [-0,37; 0,89]	2,57 [0,35; 18,68]
Japan	5 2 (40,0)	6 2 (33,3)	1,33 [0,11; 15,70]	0,07 [-0,69; 0,82]	1,20 [0,25; 5,71]
Südkorea	3 1 (33,3)	4 0 (0,0)		0,33 [-0,49; 1,00]	

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Lettland	4 1 (25,0)	4 2 (50,0)	0,33 [0,02; 6,65]	-0,25 [-1,00; 0,65]	0,50 [0,07; 3,55]
Litauen und Frankreich	3 1 (33,3)	4 1 (25,0)	1,50 [0,06; 40,63]	0,08 [-0,89; 1,00]	1,33 [0,13; 13,74]
USA	19 7 (36,8)	19 7 (36,8)	1,00 [0,27; 3,74]	0,00 [-0,36; 0,36]	1,00 [0,44; 2,30]
AEDs in der Basistherapie					
Lamotrigin	33 15 (45,5)	31 10 (32,3)	1,75 [0,63; 4,84]	0,13 [-0,14; 0,40]	1,41 [0,75; 2,65]
Valproat	27 11 (40,7)	27 13 (48,1)	0,74 [0,25; 2,17]	-0,07 [-0,38; 0,23]	0,85 [0,46; 1,54]
Levetiracetam	30 17 (56,7)	20 6 (30,0)	3,05 [0,92; 10,11]	0,27 [-0,04; 0,58]	1,89 [0,90; 3,96]
Topiramat	18 8 (44,4)	7 0 (0,0)		0,44 [0,12; 0,77]	
Zonisamid	6 3 (50,0)	13 6 (46,2)	1,17 [0,17; 8,09]	0,04 [-0,57; 0,64]	1,08 [0,40; 2,92]
Ergenyl Chrono	8 2 (25,0)	7 3 (42,9)	0,44 [0,05; 3,98]	-0,18 [-0,79; 0,43]	0,58 [0,13; 2,55]

* N: Anzahl der Patienten

** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

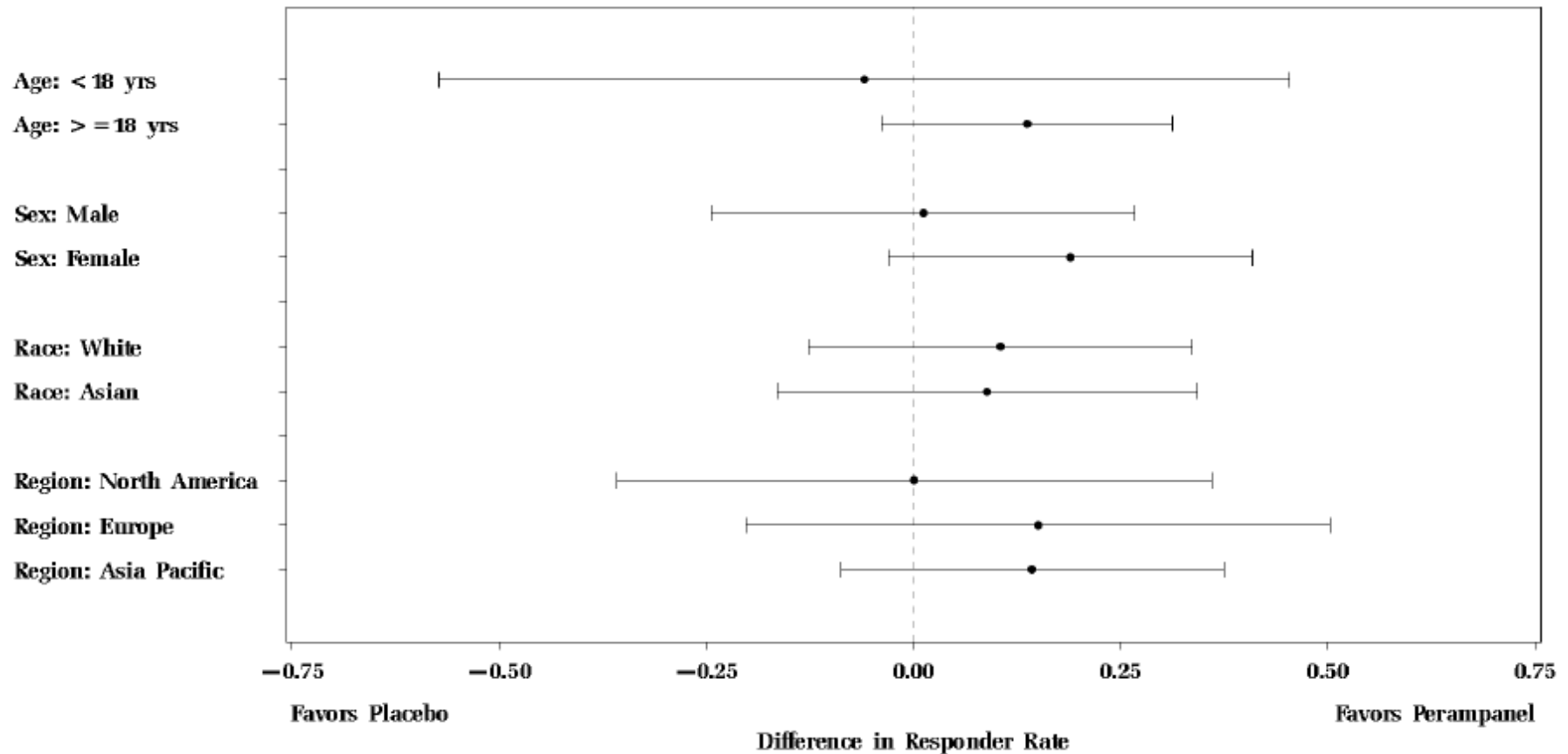


Abbildung 10: Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

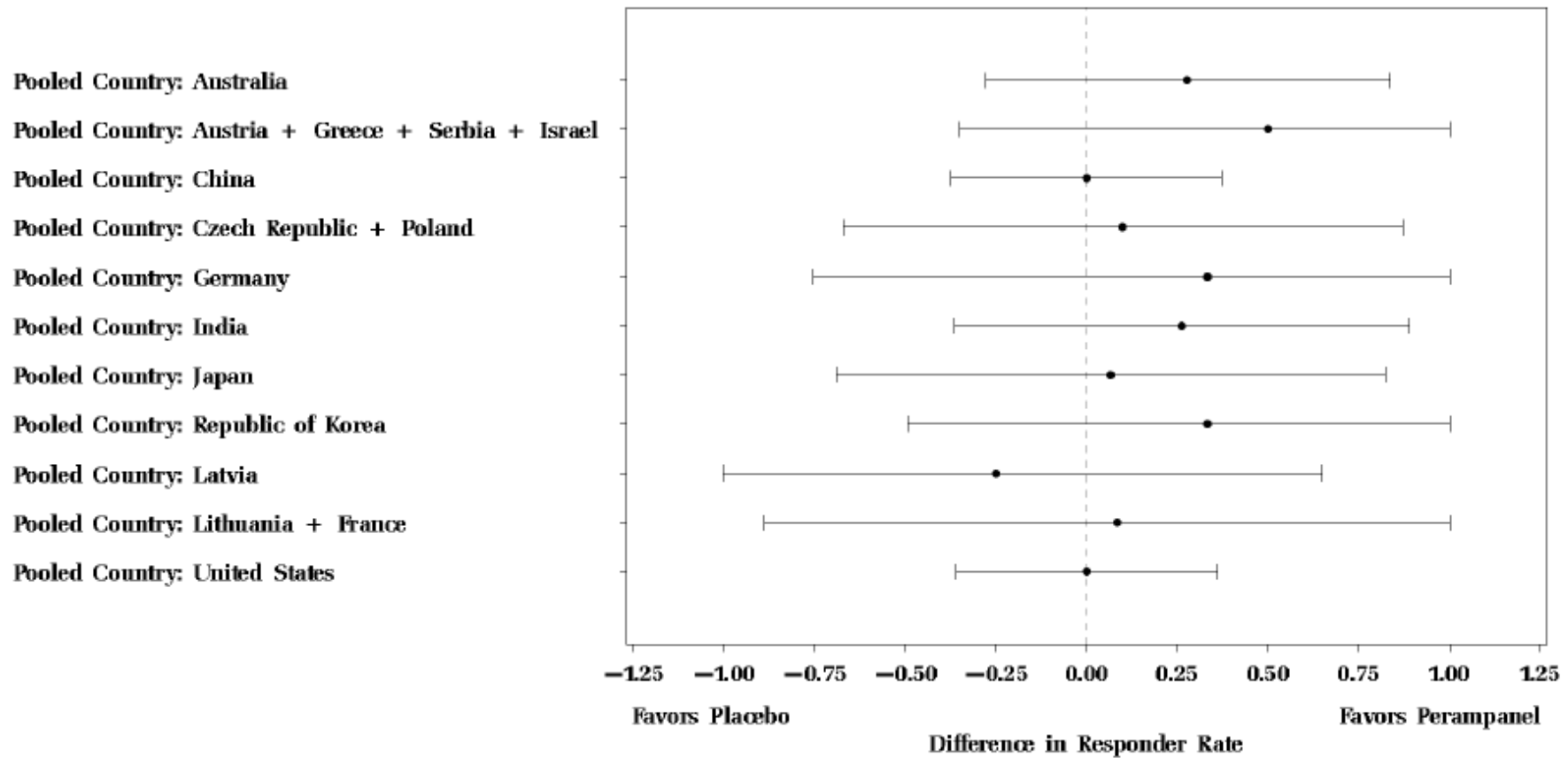


Abbildung 11: Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

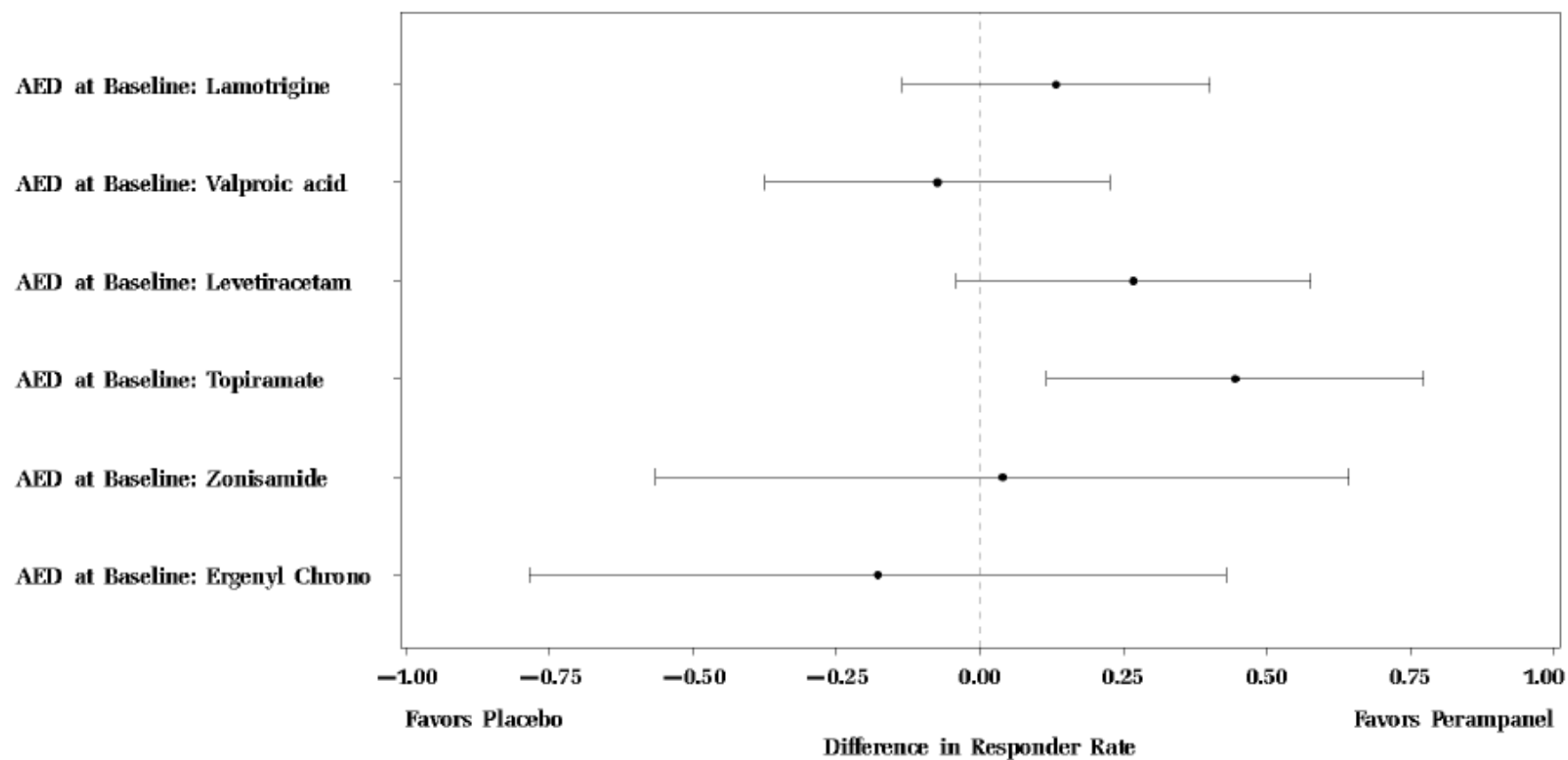


Abbildung 12: Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase)) – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

4.3.1.3.2.4 Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase)– Subgruppenanalyse – RCT

Tabelle 4-101: Interaktions-p-Werte für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichen (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus RCT

Subgruppe	Interaktions-p-Wert Studie 332
Alter	0,5371
Geschlecht	0,8033
Herkunft	
Region	
Länder (gruppiert)	
AEDs in der Basistherapie: Lamotrigin	
AEDs in der Basistherapie: Levetiracetam	
AEDs in der Basistherapie: Topiramate	
AEDs in der Basistherapie: Zonisamid	0,2003
AEDs in der Basistherapie: Valproat	0,5371
AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono	0,8033

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

Für den Endpunkt Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen ergab sich kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Herkunft, Region, Länder (gruppiert), AEDs in der Basistherapie: Lamotrigin, AEDs in der Basistherapie: Levetiracetam und AEDs in der Basistherapie: Topiramate war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehreren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den prozentualen Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Studie 332					
Alle Patienten	81 19 (23,5)	81 4 (4,9)	5,90 [1,91; 18,24]	0,19 [0,07; 0,30]	4,75 [1,69; 13,35]
Alter					
<18 Jahre	13 2 (15,4)	9 0 (0,0)		0,15 [-0,14; 0,44]	
≥18 Jahre	68 17 (25,0)	72 4 (5,6)	5,67 [1,80; 17,86]	0,19 [0,06; 0,32]	4,50 [1,59; 12,70]
Geschlecht					
Männer	35 7 (20,0)	36 1 (2,8)	8,75 [1,02; 75,37]	0,17 [0,00; 0,34]	7,20 [0,93; 55,54]
Frauen	46 12 (26,1)	45 3 (6,7)	4,94 [1,29; 18,94]	0,19 [0,03; 0,36]	3,91 [1,18; 12,95]
Herkunft					
Weiß	44 8 (18,2)	43 1 (2,3)	9,33 [1,11; 78,22]	0,16 [0,01; 0,30]	7,82 [1,02; 59,88]
Nicht Weiß	34 10 (29,4)	34 3 (8,8)	4,31 [1,07; 17,39]	0,21 [0,00; 0,42]	3,33 [1,01; 11,06]

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Region					
Nordamerika	19 4 (21,1)	19 0 (0,0)		0,21 [-0,03; 0,45]	
Europa	20 3 (15,0)	20 0 (0,0)		0,15 [-0,06; 0,36]	
Asien / Pazifik	42 12 (28,6)	42 4 (9,5)	3,80 [1,11; 12,98]	0,19 [0,00; 0,38]	3,00 [1,05; 8,55]
Länder (gruppiert)					
Australien	9 2 (22,2)	8 1 (12,5)	2,00 [0,15; 27,45]	0,10 [-0,38; 0,57]	1,78 [0,20; 16,10]
Österreich, Griechenland, Serbien und Israel	4 1 (25,0)	4 0 (0,0)		0,25 [-0,42; 0,92]	
China	18 7 (38,9)	18 3 (16,7)	3,18 [0,67; 15,15]	0,22 [-0,12; 0,56]	2,33 [0,71; 7,63]
Tschechische Republik und Polen	6 2 (33,3)	5 0 (0,0)		0,33 [-0,23; 0,89]	
Deutschland	3 0 (0,0)	3 0 (0,0)			
Indien	7 1 (14,3)	6 0 (0,0)		0,14 [-0,27; 0,56]	
Japan	5 1 (20,0)	6 0 (0,0)		0,20 [-0,33; 0,73]	
Südkorea	3 1 (33,3)	4 0 (0,0)		0,33 [-0,49; 1,00]	

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Lettland	4 0 (0,0)	4 0 (0,0)			
Litauen und Frankreich	3 0 (0,0)	4 0 (0,0)			
USA	19 4 (21,1)	19 0 (0,0)		0,21 [-0,03; 0,45]	
AEDs in der Basistherapie					
Lamotrigin	33 7 (21,2)	31 0 (0,0)		0,21 [0,04; 0,38]	
Valproat	27 6 (22,2)	27 3 (11,1)	2,29 [0,51; 10,29]	0,11 [-0,12; 0,35]	2,00 [0,56; 7,19]
Levetiracetam	30 9 (30,0)	20 0 (0,0)		0,30 [0,09; 0,51]	
Topiramat	18 3 (16,7)	7 0 (0,0)		0,17 [-0,11; 0,44]	
Zonisamid	6 0 (0,0)	13 0 (0,0)			
Ergenyl Chrono	8 1 (12,5)	7 0 (0,0)		0,13 [-0,24; 0,49]	

* N: Anzahl der Patienten

** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

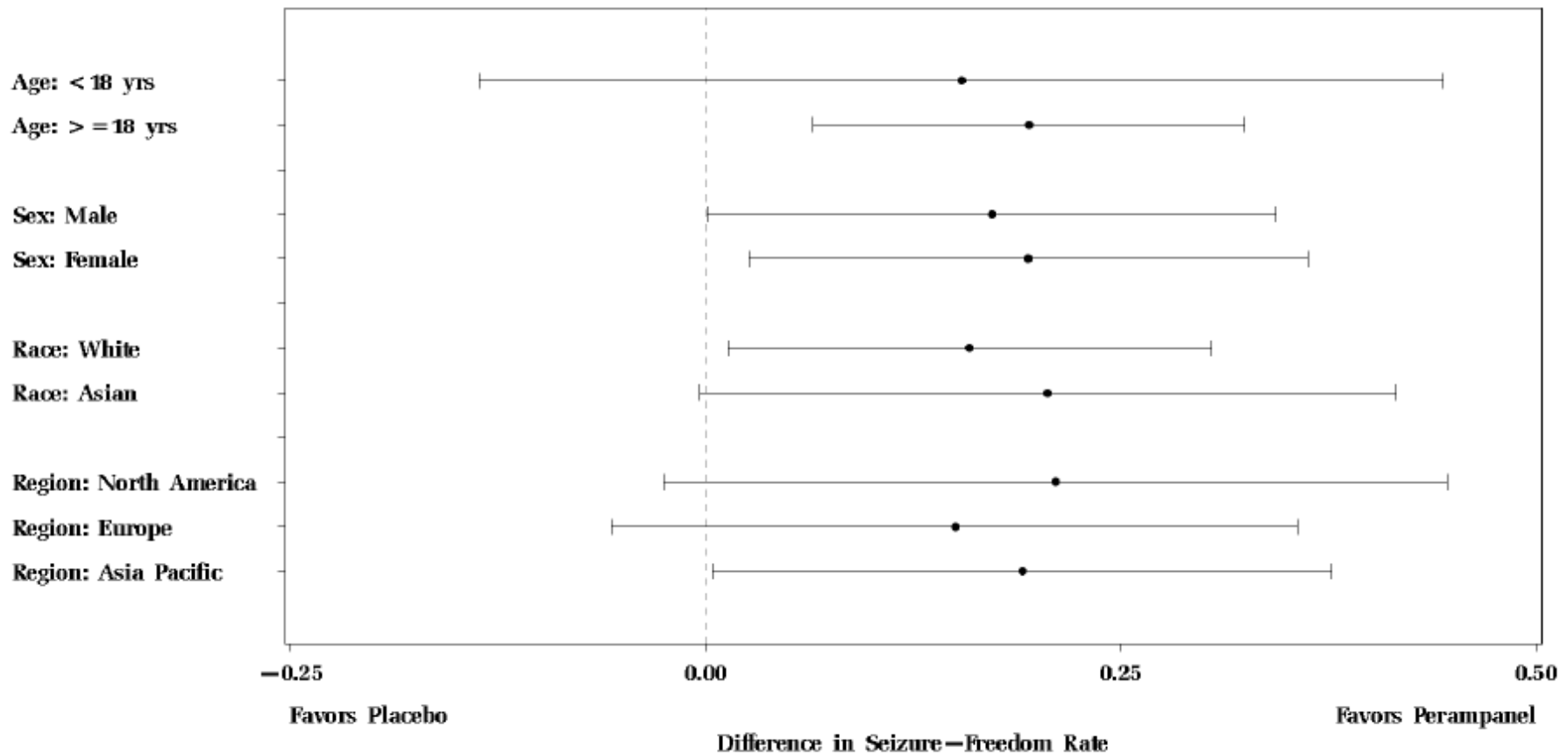


Abbildung 13: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

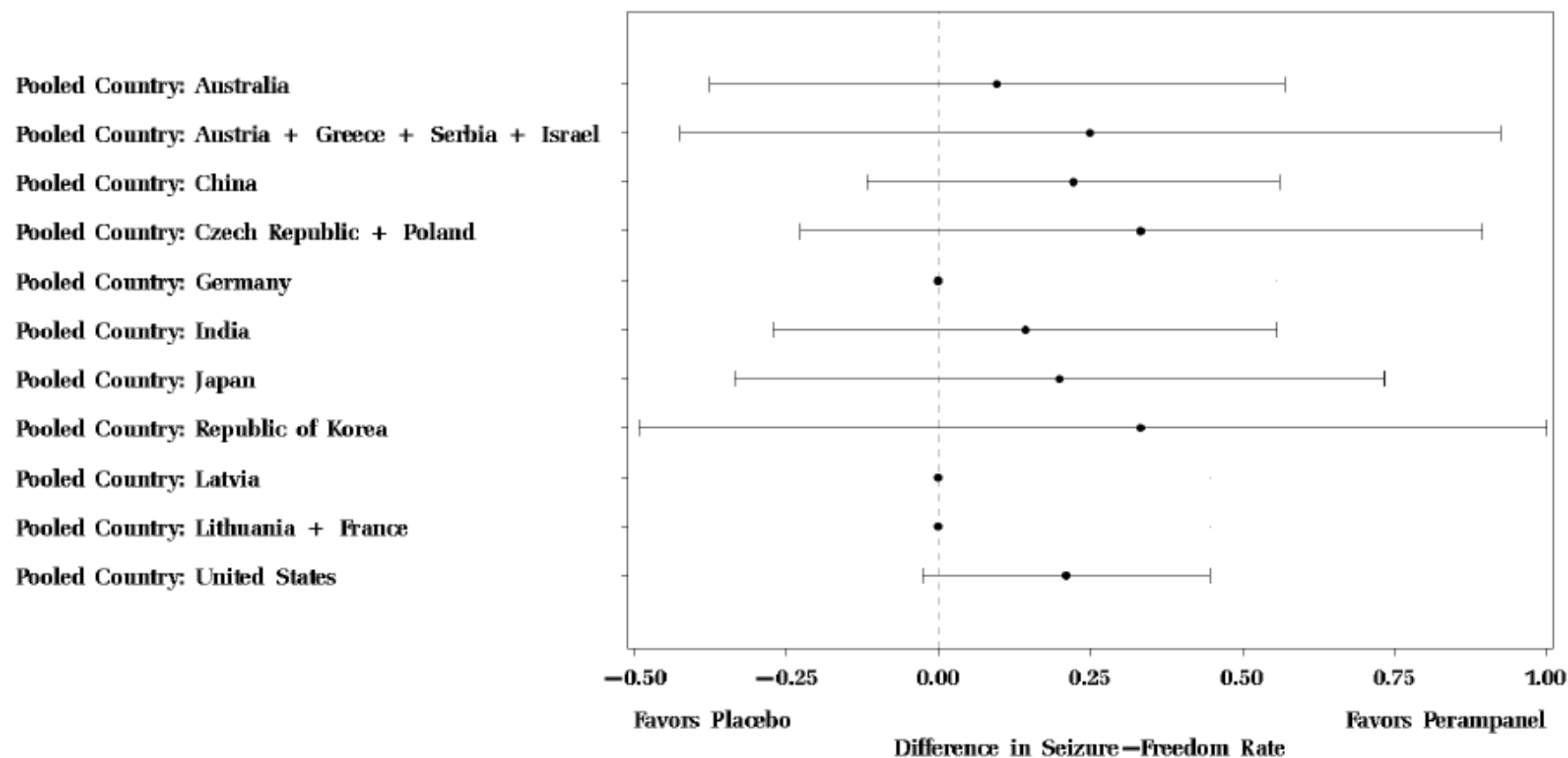


Abbildung 14: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

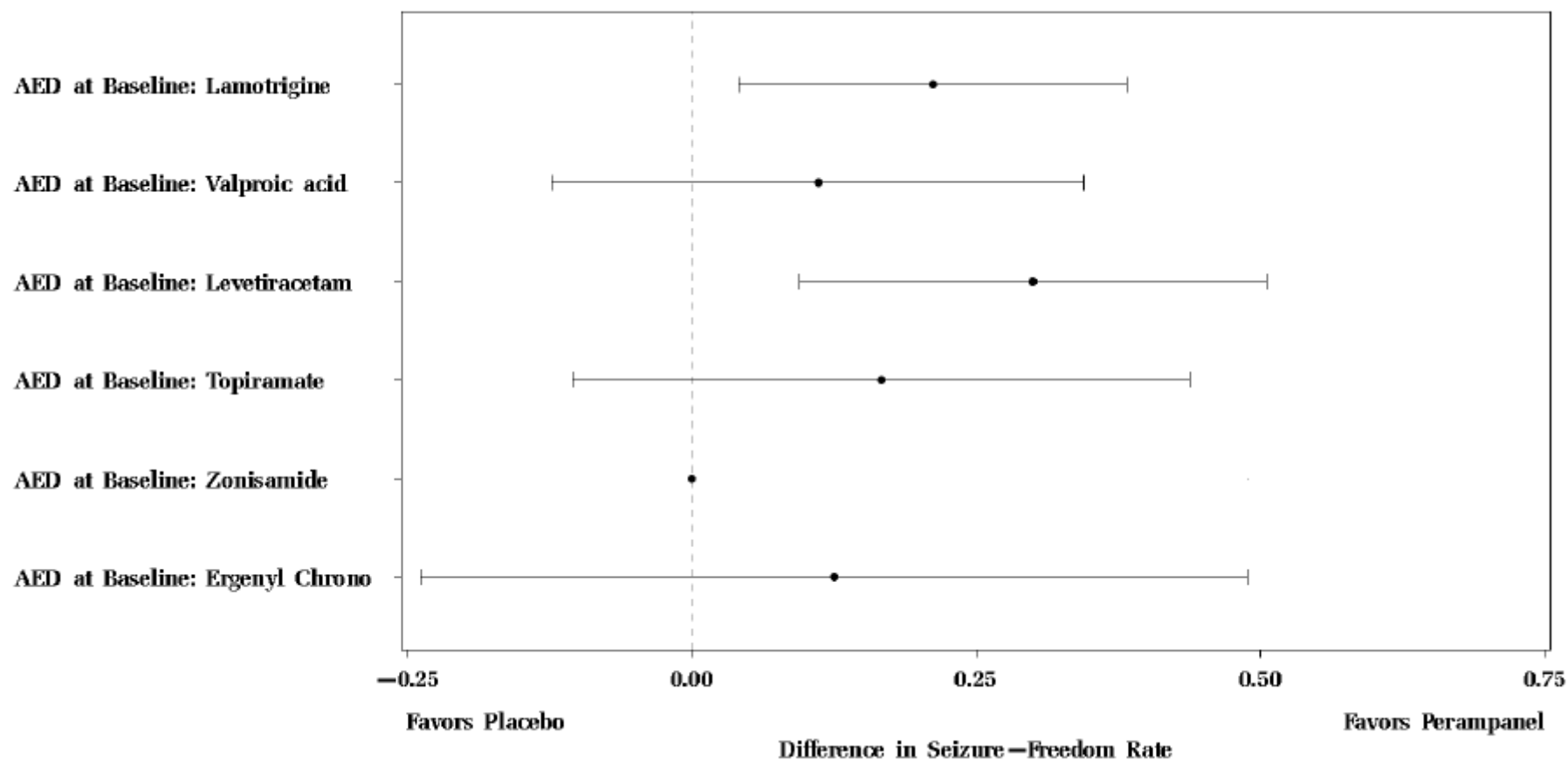


Abbildung 15: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten (Erhaltungs-Phase) – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

4.3.1.3.2.5 QOLIE–31 P – Subgruppenanalyse – RCT

Der Endpunkt QOLIE-31-P wird bei der Bestimmung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%), da nur Patienten ab 18 Jahren den Fragebogen ausgefüllt haben und die Erhebung nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Daher ist eine Subgruppenanalyse des QOLIE-31-P nicht zielführend.

4.3.1.3.2.6 Gesamtmortalität – Subgruppenanalyse – RCT

Todesfälle traten in der vollständigen Studienpopulation bei 1,2% der Patienten unter Placebo und bei 1,2% der Patienten unter Perampanel auf. Da die Häufigkeit des Ereignisses in keiner der beiden Gruppen über 5% liegt, ist eine Darstellung der Subgruppenanalyse im Dossier nicht zielführend.

4.3.1.3.2.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse – RCT

Tabelle 4-103: Interaktions-p-Werte für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert Studie 332
Alter	
Geschlecht	0,3887
Herkunft	
Region	0,9715
Länder (gruppiert)	
AEDs in der Basistherapie: Lamotrigin	0,9286
AEDs in der Basistherapie: Levetiracetam	0,3898
AEDs in der Basistherapie: Topiramate	0,1549
AEDs in der Basistherapie: Zonisamid	0,9011
AEDs in der Basistherapie: Valproat	0,7366
AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono	

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt ergab sich kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter, Herkunft, Länder (gruppiert) und AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehreren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Studie332					
Alle Patienten	81 6 (7,4)	82 7 (8,5)	0,86 [0,28; 2,67]	-0,01 [-0,11; 0,08]	0,87 [0,31; 2,47]
Alter					
<18 Jahre	13 1 (7,7)	9 0 (0,0)		0,08 [-0,16; 0,32]	
≥18 Jahre	68 5 (7,4)	73 7 (9,6)	0,75 [0,23; 2,48]	-0,02 [-0,13; 0,08]	0,77 [0,26; 2,30]
Geschlecht					
Männer	35 2 (5,7)	36 4 (11,1)	0,48 [0,08; 2,83]	-0,05 [-0,21; 0,10]	0,51 [0,10; 2,63]
Frauen	46 4 (8,7)	46 3 (6,5)	1,37 [0,29; 6,47]	0,02 [-0,11; 0,15]	1,33 [0,32; 5,63]
Herkunft					
Weiß	44 5 (11,4)	44 5 (11,4)	1,00 [0,27; 3,73]	0,00 [-0,16; 0,16]	1,00 [0,31; 3,21]
Nicht Weiß	34 0 (0,0)	34 1 (2,9)		-0,03 [-0,12; 0,06]	

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Region					
Nordamerika	19 3 (15,8)	20 4 (20,0)	0,75 [0,14; 3,90]	-0,04 [-0,33; 0,25]	0,79 [0,20; 3,07]
Europa	20 2 (10,0)	20 2 (10,0)	1,00 [0,13; 7,89]	0,00 [-0,24; 0,24]	1,00 [0,16; 6,42]
Asien / Pazifik	42 1 (2,4)	42 1 (2,4)	1,00 [0,06; 16,53]	0,00 [-0,09; 0,09]	1,00 [0,07; 15,47]
Länder (gruppiert)					
Australien	9 1 (11,1)	8 0 (0,0)		0,11 [-0,21; 0,43]	
Österreich, Griechenland, Serbien und Israel	4 1 (25,0)	4 1 (25,0)	1,00 [0,04; 24,55]	0,00 [-0,85; 0,85]	1,00 [0,09; 11,03]
China	18 0 (0,0)	18 0 (0,0)			
Tschechische Republik und Polen	6 0 (0,0)	5 0 (0,0)			
Deutschland	3 0 (0,0)	3 1 (33,3)		-0,33 [-1,00; 0,53]	
Indien	7 0 (0,0)	6 0 (0,0)			
Japan	5 0 (0,0)	6 1 (16,7)		-0,17 [-0,65; 0,32]	
Südkorea	3 0 (0,0)	4 0 (0,0)			

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Lettland	4 0 (0,0)	4 0 (0,0)			
Litauen und Frankreich	3 1 (33,3)	4 0 (0,0)		0,33 [-0,49; 1,00]	
USA	19 3 (15,8)	20 4 (20,0)	0,75 [0,14; 3,90]	-0,04 [-0,33; 0,25]	0,79 [0,20; 3,07]
AEDs in der Basistherapie					
Lamotrigin	33 2 (6,1)	31 2 (6,5)	0,94 [0,12; 7,08]	0,00 [-0,15; 0,15]	0,94 [0,14; 6,27]
Valproat	27 2 (7,4)	28 3 (10,7)	0,67 [0,10; 4,34]	-0,03 [-0,22; 0,16]	0,69 [0,13; 3,82]
Levetiracetam	30 2 (6,7)	21 3 (14,3)	0,43 [0,07; 2,82]	-0,08 [-0,29; 0,14]	0,47 [0,09; 2,56]
Topiramat	18 1 (5,6)	7 2 (28,6)	0,15 [0,01; 1,98]	-0,23 [-0,68; 0,22]	0,19 [0,02; 1,82]
Zonisamid	6 1 (16,7)	13 2 (15,4)	1,10 [0,08; 15,15]	0,01 [-0,47; 0,49]	1,08 [0,12; 9,75]
Ergenyl Chrono	8 0 (0,0)	7 0 (0,0)			

* N: Anzahl der Patienten

** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

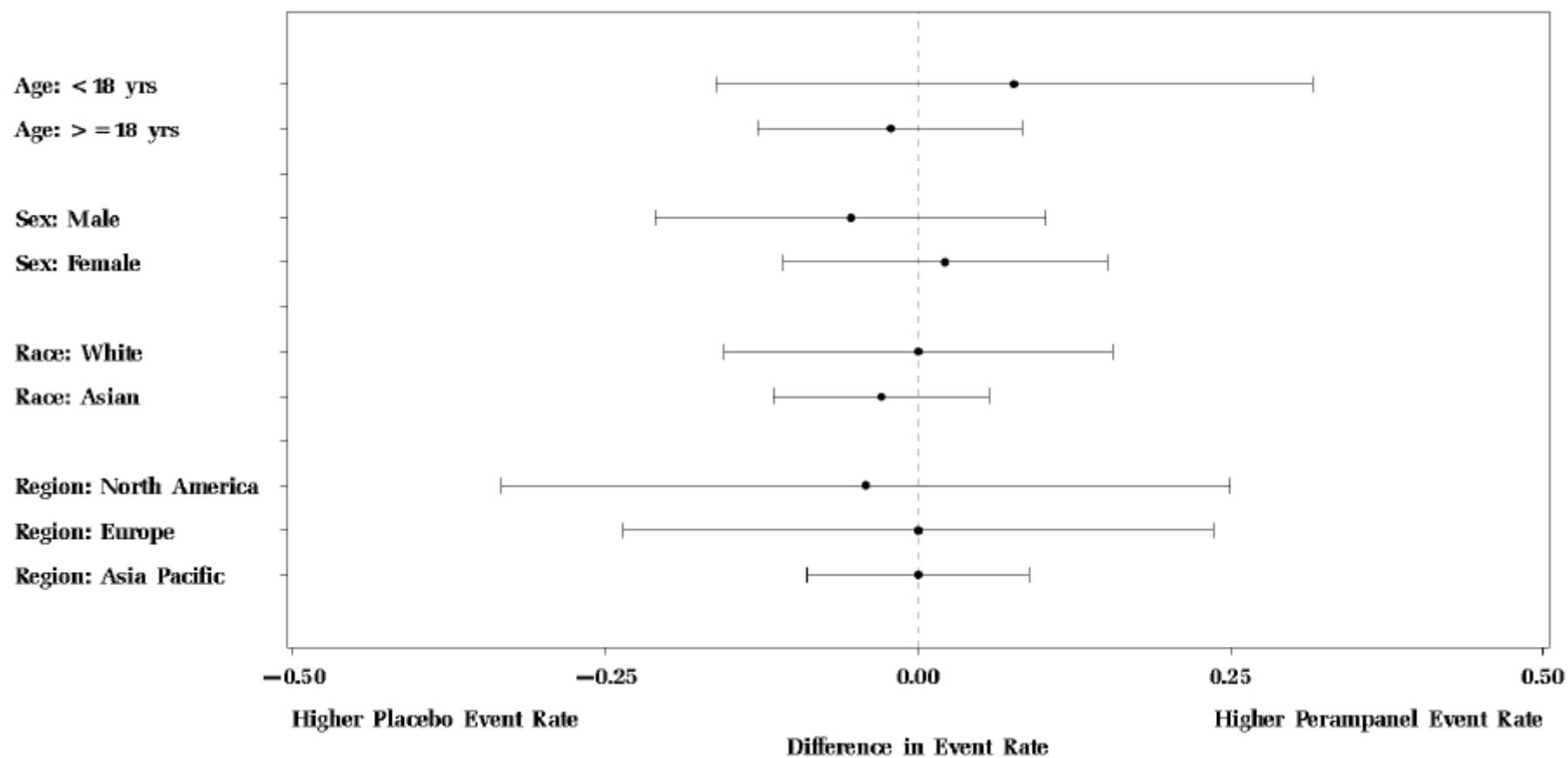


Abbildung 16: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

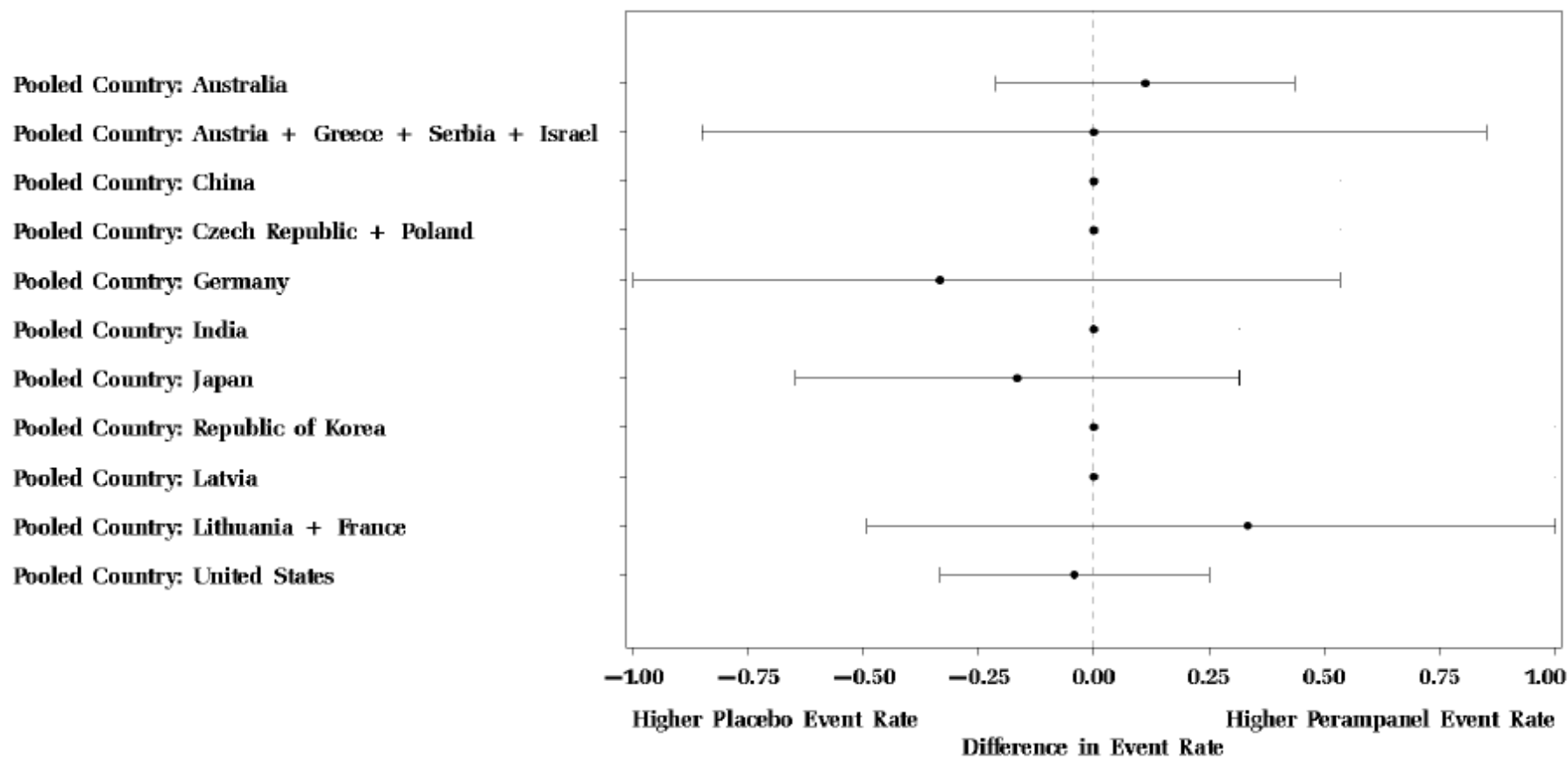


Abbildung 17: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

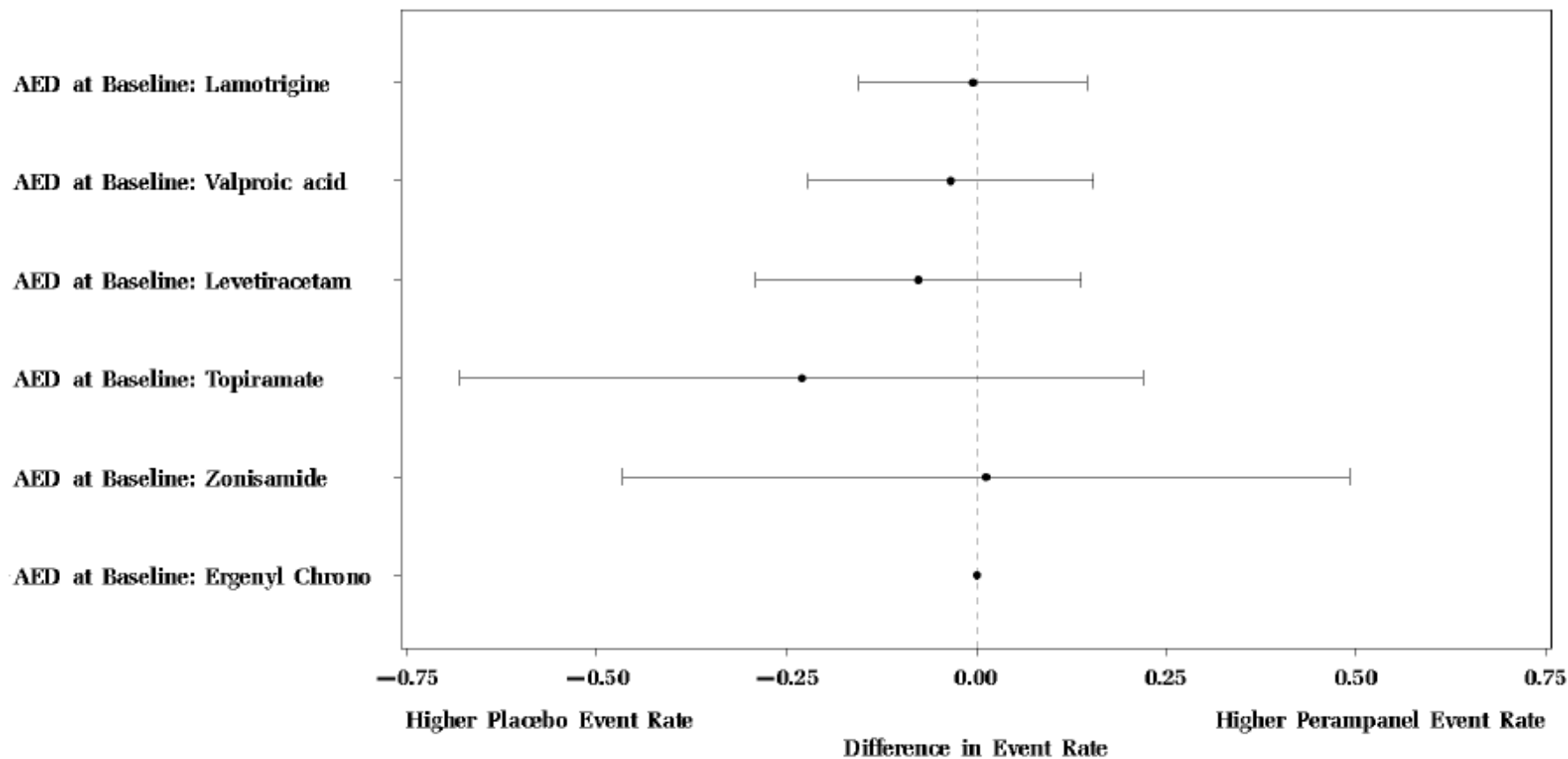


Abbildung 18: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – Subgruppenanalyse – RCT

Tabelle 4-105: Interaktions-p-Werte für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert Studie 332
Alter	
Geschlecht	0,3329
Herkunft	0,4884
Region	0,6940
Länder (gruppiert)	
AEDs in der Basistherapie: Lamotrigin	0,9512
AEDs in der Basistherapie: Levetiracetam	0,2954
AEDs in der Basistherapie: Topiramat	
AEDs in der Basistherapie: Zonisamid	
AEDs in der Basistherapie: Valproat	0,3457
AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono	

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, ergab sich kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter, Länder (gruppiert), AEDs in der Basistherapie: Topiramat, AEDs in der Basistherapie: Zonisamid und AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehreren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Studie 332					
Alle Patienten	81 9 (11,1)	82 5 (6,1)	1,93 [0,62; 6,02]	0,05 [-0,05; 0,15]	1,82 [0,64; 5,20]
Alter					
<18 Jahre	13 1 (7,7)	9 0 (0,0)		0,08 [-0,16; 0,32]	
≥18 Jahre	68 8 (11,8)	73 5 (6,8)	1,81 [0,56; 5,84]	0,05 [-0,06; 0,16]	1,72 [0,59; 5,00]
Geschlecht					
Männer	35 3 (8,6)	36 3 (8,3)	1,03 [0,19; 5,49]	0,00 [-0,16; 0,16]	1,03 [0,22; 4,76]
Frauen	46 6 (13,0)	46 2 (4,3)	3,30 [0,63; 17,30]	0,09 [-0,05; 0,22]	3,00 [0,64; 14,10]
Herkunft					
Weiß	44 8 (18,2)	44 3 (6,8)	3,04 [0,75; 12,32]	0,11 [-0,05; 0,27]	2,67 [0,76; 9,40]
Nicht Weiß	34 1 (2,9)	34 1 (2,9)	1,00 [0,06; 16,67]	0,00 [-0,11; 0,11]	1,00 [0,07; 15,34]

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Region					
Nordamerika	19 5 (26,3)	20 2 (10,0)	3,21 [0,54; 19,11]	0,16 [-0,13; 0,45]	2,63 [0,58; 11,97]
Europa	20 2 (10,0)	20 1 (5,0)	2,11 [0,18; 25,35]	0,05 [-0,16; 0,26]	2,00 [0,20; 20,33]
Asien / Pazifik	42 2 (4,8)	42 2 (4,8)	1,00 [0,13; 7,45]	0,00 [-0,12; 0,12]	1,00 [0,15; 6,77]
Länder (gruppiert)					
Australien	9 1 (11,1)	8 1 (12,5)	0,88 [0,05; 16,74]	-0,01 [-0,44; 0,41]	0,89 [0,07; 12,00]
Österreich, Griechenland, Serbien und Israel	4 0 (0,0)	4 1 (25,0)		-0,25 [-0,92; 0,42]	
China	18 0 (0,0)	18 0 (0,0)			
Tschechische Republik und Polen	6 1 (16,7)	5 0 (0,0)		0,17 [-0,32; 0,65]	
Deutschland	3 0 (0,0)	3 0 (0,0)			
Indien	7 0 (0,0)	6 0 (0,0)			
Japan	5 1 (20,0)	6 0 (0,0)		0,20 [-0,33; 0,73]	
Südkorea	3 0 (0,0)	4 1 (25,0)		-0,25 [-0,97; 0,47]	

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Lettland	4 0 (0,0)	4 0 (0,0)			
Litauen und Frankreich	3 1 (33,3)	4 0 (0,0)		0,33 [-0,49; 1,00]	
USA	19 5 (26,3)	20 2 (10,0)	3,21 [0,54; 19,11]	0,16 [-0,13; 0,45]	2,63 [0,58; 11,97]
AEDs in der Basistherapie					
Lamotrigin	33 4 (12,1)	31 2 (6,5)	2,00 [0,34; 11,79]	0,06 [-0,12; 0,23]	1,88 [0,37; 9,54]
Valproat	27 3 (11,1)	28 3 (10,7)	1,04 [0,19; 5,68]	0,00 [-0,20; 0,21]	1,04 [0,23; 4,70]
Levetiracetam	30 4 (13,3)	21 3 (14,3)	0,92 [0,18; 4,63]	-0,01 [-0,24; 0,22]	0,93 [0,23; 3,74]
Topiramat	18 1 (5,6)	7 0 (0,0)		0,06 [-0,15; 0,26]	
Zonisamid	6 1 (16,7)	13 0 (0,0)		0,17 [-0,25; 0,59]	
Ergenyl Chrono	8 1 (12,5)	7 0 (0,0)		0,13 [-0,24; 0,49]	

* N:Anzahl der Patienten

** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

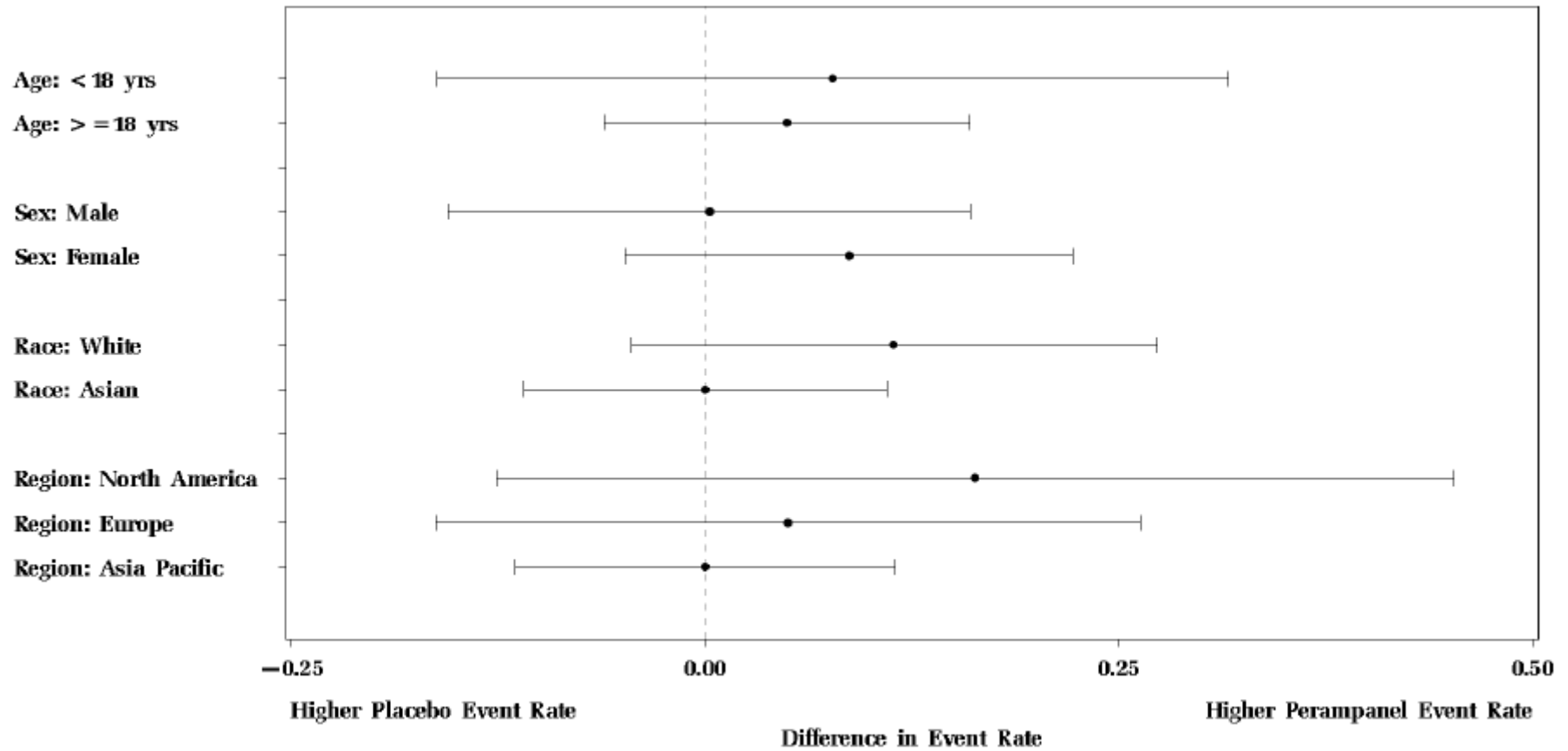


Abbildung 19: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

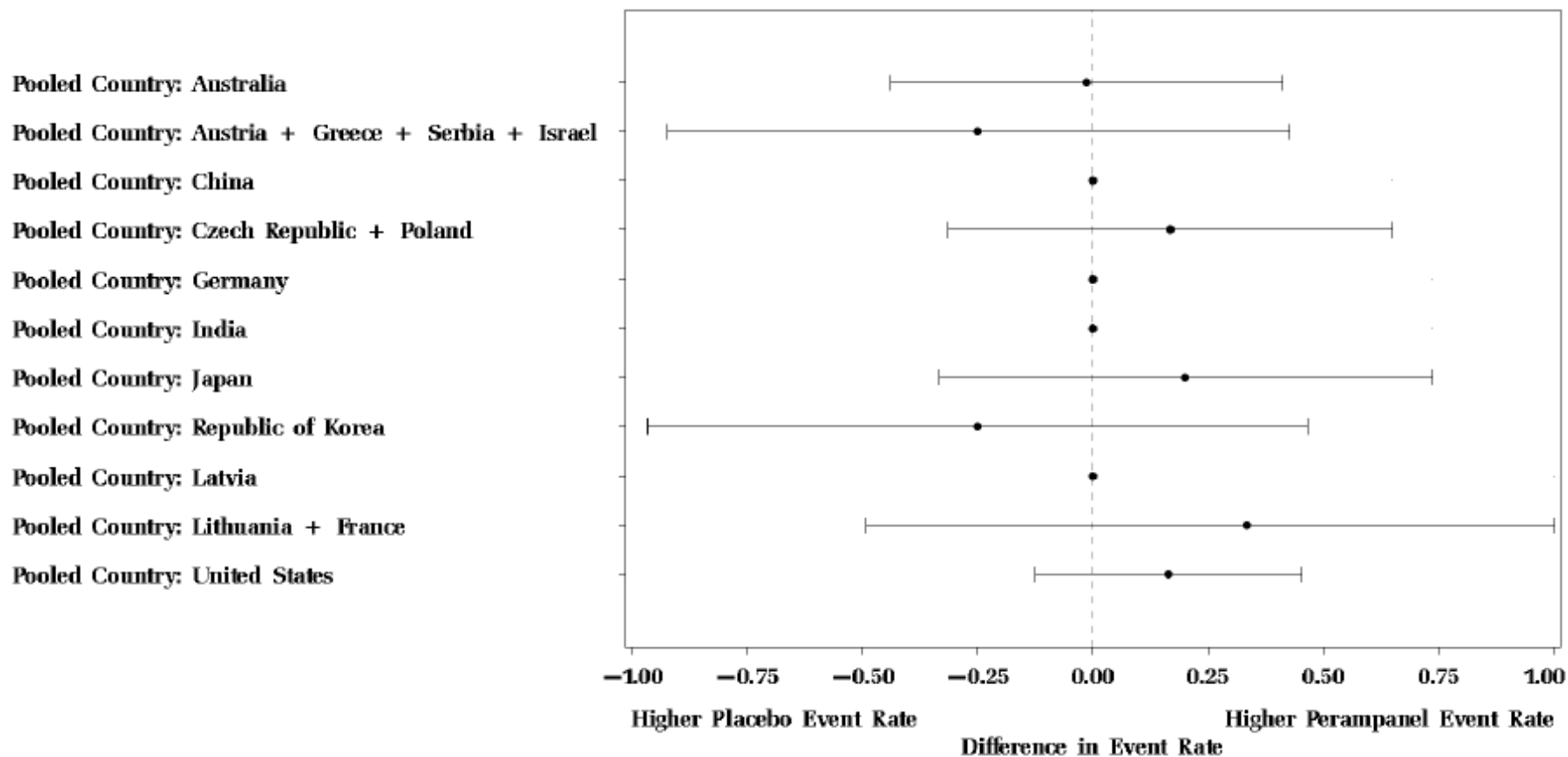


Abbildung 20: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

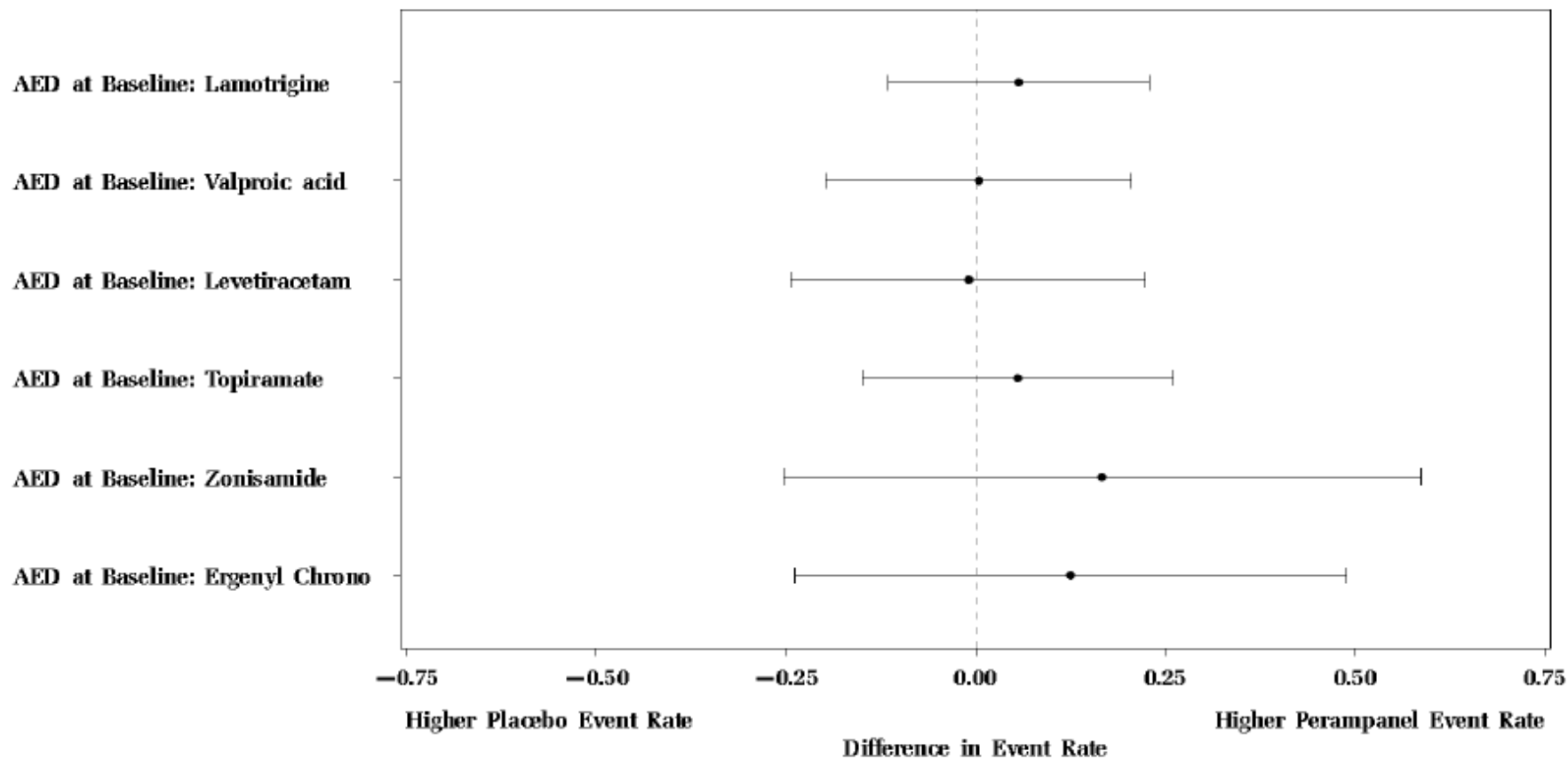


Abbildung 21: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

4.3.1.3.2.9 Unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse – RCT

Tabelle 4-107: Interaktions-p-Werte für unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert Studie 332
Alter	0,8795
Geschlecht	0,1752
Herkunft	0,5277
Region	0,8477
Länder (gruppiert)	
AEDs in der Basistherapie: Lamotrigin	0,7720
AEDs in der Basistherapie: Levetiracetam	0,8291
AEDs in der Basistherapie: Topiramat	0,8388
AEDs in der Basistherapie: Zonisamid	0,0570
AEDs in der Basistherapie: Valproat	0,8269
AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono	0,8689

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt ergab sich kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppe Länder (gruppiert) war auf Grund der Zellbesetzung in einem oder mehreren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Studie 332					
Alle Patienten	81 67 (82,7)	82 59 (72,0)	1,87 [0,88; 3,95]	0,11 [-0,03; 0,25]	1,15 [0,97; 1,36]
Alter					
<18 Jahre	13 10 (76,9)	9 6 (66,7)	1,67 [0,25; 11,07]	0,10 [-0,38; 0,58]	1,15 [0,67; 2,00]
≥18 Jahre	68 57 (83,8)	73 53 (72,6)	1,96 [0,86; 4,46]	0,11 [-0,04; 0,26]	1,15 [0,97; 1,38]
Geschlecht					
Männer	35 26 (74,3)	36 26 (72,2)	1,11 [0,39; 3,18]	0,02 [-0,21; 0,26]	1,03 [0,78; 1,36]
Frauen	46 41 (89,1)	46 33 (71,7)	3,23 [1,05; 9,99]	0,17 [-0,01; 0,35]	1,24 [1,01; 1,53]
Herkunft					
Weiß	44 39 (88,6)	44 37 (84,1)	1,48 [0,43; 5,06]	0,05 [-0,12; 0,21]	1,05 [0,89; 1,25]
Nicht Weiß	34 25 (73,5)	34 18 (52,9)	2,47 [0,89; 6,83]	0,21 [-0,05; 0,46]	1,39 [0,95; 2,02]

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Region					
Nordamerika	19 18 (94,7)	20 18 (90,0)	2,00 [0,17; 24,07]	0,05 [-0,17; 0,26]	1,05 [0,88; 1,26]
Europa	20 16 (80,0)	20 15 (75,0)	1,33 [0,30; 5,93]	0,05 [-0,26; 0,36]	1,07 [0,76; 1,49]
Asien / Pazifik	42 33 (78,6)	42 26 (61,9)	2,26 [0,86; 5,92]	0,17 [-0,05; 0,38]	1,27 [0,95; 1,69]
Länder (gruppiert)					
Australien	9 9 (100,0)	8 8 (100,0)			
Österreich, Griechenland, Serbien und Israel	4 4 (100,0)	4 4 (100,0)			
China	18 13 (72,2)	18 6 (33,3)	5,20 [1,25; 21,57]	0,39 [0,03; 0,75]	2,17 [1,06; 4,42]
Tschechische Republik und Polen	6 5 (83,3)	5 1 (20,0)	20,00 [0,93; 429,90]	0,63 [-0,01; 1,00]	4,17 [0,70; 24,94]
Deutschland	3 2 (66,7)	3 3 (100,0)		-0,33 [-1,00; 0,53]	0,67 [0,30; 1,48]
Indien	7 4 (57,1)	6 4 (66,7)	0,67 [0,07; 6,41]	-0,10 [-0,78; 0,59]	0,86 [0,36; 2,02]
Japan	5 4 (80,0)	6 4 (66,7)	2,00 [0,13; 31,98]	0,13 [-0,57; 0,83]	1,20 [0,59; 2,46]
Südkorea	3 3 (100,0)	4 4 (100,0)			

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Lettland	4 3 (75,0)	4 4 (100,0)		-0,25 [-0,92; 0,42]	0,75 [0,43; 1,32]
Litauen und Frankreich	3 2 (66,7)	4 3 (75,0)	0,67 [0,03; 18,06]	-0,08 [-1,00; 0,89]	0,89 [0,33; 2,37]
USA	19 18 (94,7)	20 18 (90,0)	2,00 [0,17; 24,07]	0,05 [-0,17; 0,26]	1,05 [0,88; 1,26]
AEDs in der Basistherapie					
Lamotrigin	33 27 (81,8)	31 21 (67,7)	2,14 [0,67; 6,85]	0,14 [-0,10; 0,38]	1,21 [0,90; 1,62]
Valproat	27 22 (81,5)	28 19 (67,9)	2,08 [0,60; 7,30]	0,14 [-0,13; 0,40]	1,20 [0,88; 1,64]
Levetiracetam	30 26 (86,7)	21 17 (81,0)	1,53 [0,34; 6,96]	0,06 [-0,19; 0,31]	1,07 [0,83; 1,38]
Topiramat	18 16 (88,9)	7 6 (85,7)	1,33 [0,10; 17,55]	0,03 [-0,37; 0,43]	1,04 [0,74; 1,46]
Zonisamid	6 4 (66,7)	13 12 (92,3)	0,17 [0,01; 2,37]	-0,26 [-0,78; 0,27]	0,72 [0,40; 1,30]
Ergenyl Chrono	8 6 (75,0)	7 4 (57,1)	2,25 [0,25; 20,13]	0,18 [-0,43; 0,79]	1,31 [0,62; 2,80]

* N:Anzahl der Patienten

** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

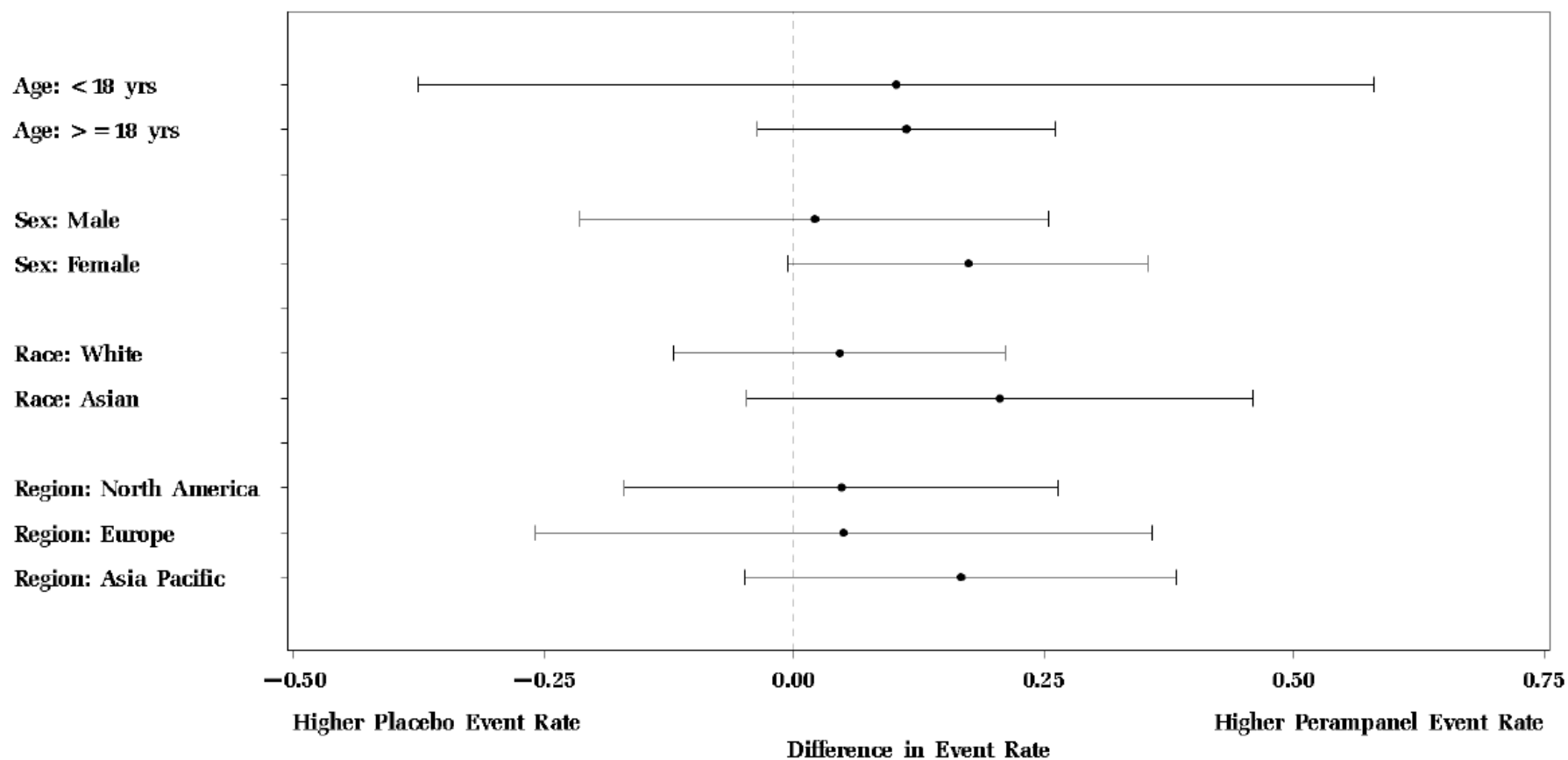


Abbildung 22: Unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

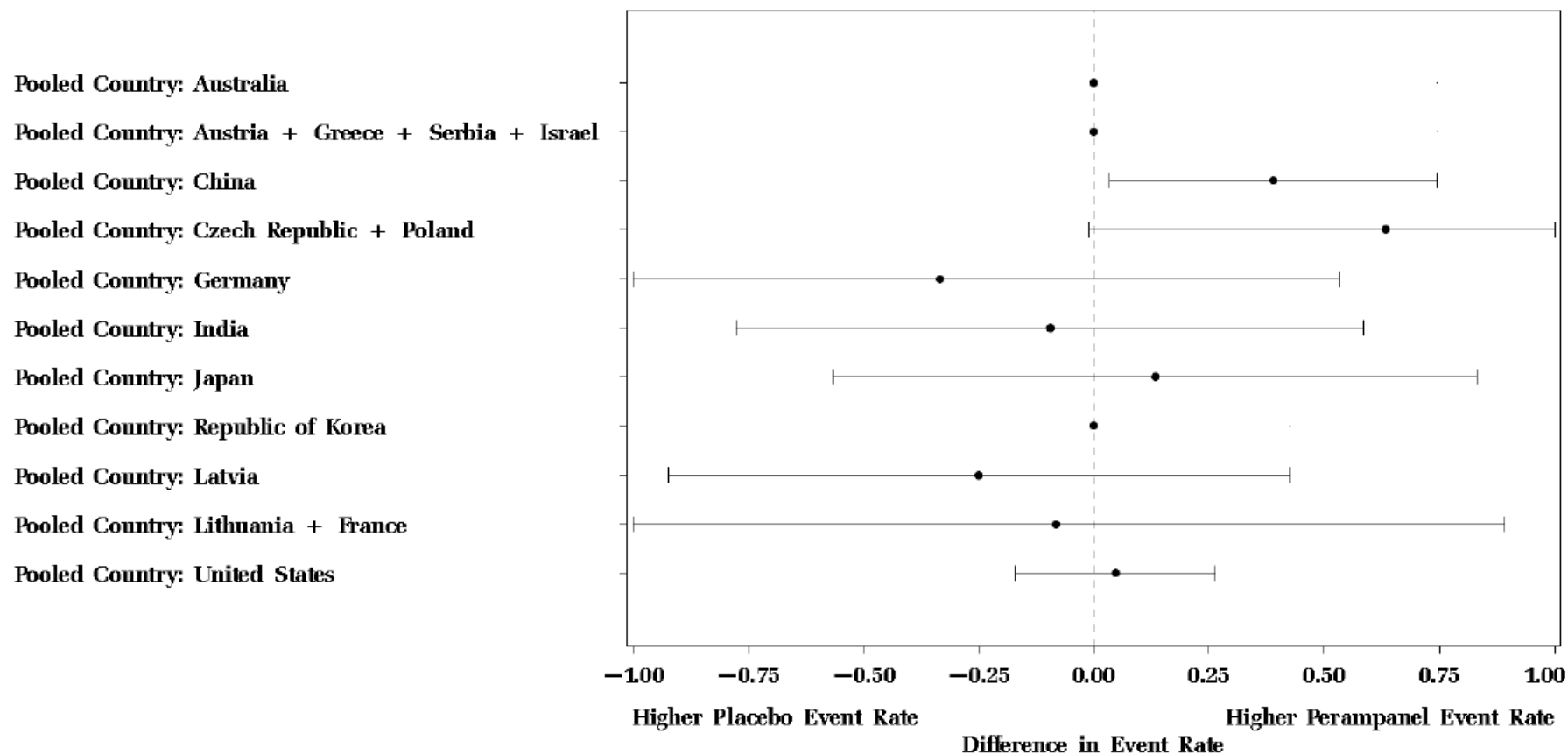


Abbildung 23: Unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

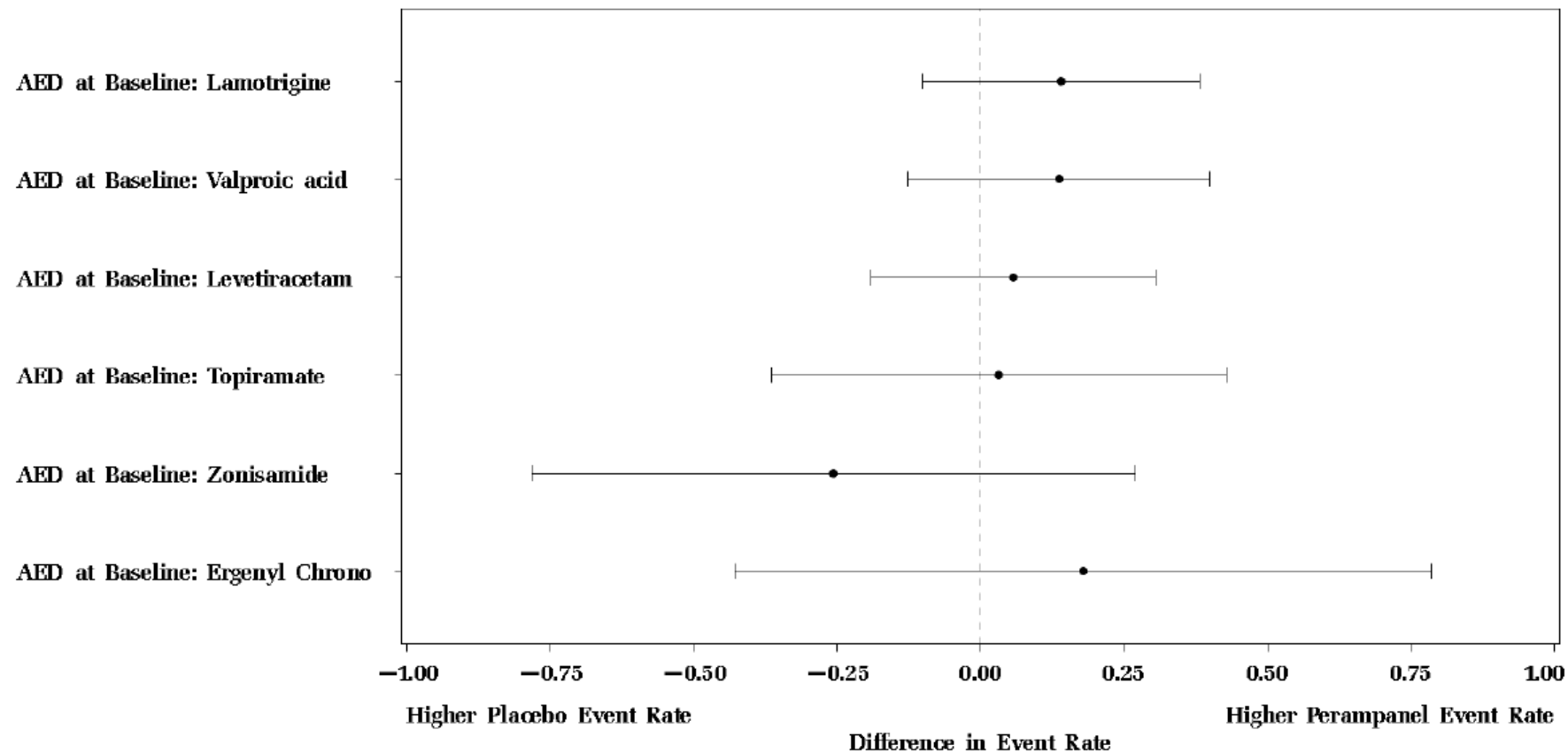


Abbildung 24: Unerwünschte Ereignisse gesamt – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

4.3.1.3.2.10 Unerwünschte Ereignisse: Missbrauchpotential – RCT

Auf eine post-hoc Subgruppenanalyse des supportiven Endpunkts UE Missbrauchpotential wurde verzichtet, da die in der fünften Version der Allgemeinen Methoden des IQWiG geforderten 10 Patienten mit Ereignis für den Endpunkt in den beiden Vergleichsarmen nicht erreicht wurde (IQWiG 2017).

4.3.1.3.2.11 Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – RCT

Auf eine post-hoc Subgruppenanalyse des supportiven Endpunkts UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde verzichtet, da die in der fünften Version der Allgemeinen Methoden des IQWiG geforderten 10 Patienten mit Ereignis für den Endpunkt in den beiden Vergleichsarmen nicht erreicht wurde (IQWiG 2017).

4.3.1.3.2.12 Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition – RCT

Tabelle 4-109: Interaktions-p-Werte für UE: Aufmerksamkeit oder Kognition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert Studie 332
Alter	0,4320
Geschlecht	0,4927
Herkunft	0,0584
Region	0,2730
Länder (gruppiert)	
AEDs in der Basistherapie: Lamotrigin	0,8889
AEDs in der Basistherapie: Levetiracetam	0,6717
AEDs in der Basistherapie: Topiramat	0,8617
AEDs in der Basistherapie: Zonisamid	0,7304
AEDs in der Basistherapie: Valproat	0,5708
AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono	

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition ergab sich kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Länder (gruppiert) und AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehreren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Studie 332					
Alle Patienten	81 16 (19,8)	82 12 (14,6)	1,44 [0,63; 3,26]	0,05 [-0,08; 0,18]	1,35 [0,68; 2,67]
Alter					
<18 Jahre	13 2 (15,4)	9 2 (22,2)	0,64 [0,07; 5,61]	-0,07 [-0,50; 0,36]	0,69 [0,12; 4,05]
≥18 Jahre	68 14 (20,6)	73 10 (13,7)	1,63 [0,67; 3,97]	0,07 [-0,07; 0,21]	1,50 [0,72; 3,15]
Geschlecht					
Männer	35 6 (17,1)	36 6 (16,7)	1,03 [0,30; 3,58]	0,00 [-0,20; 0,21]	1,03 [0,37; 2,89]
Frauen	46 10 (21,7)	46 6 (13,0)	1,85 [0,61; 5,61]	0,09 [-0,09; 0,26]	1,67 [0,66; 4,21]
Herkunft					
Weiß	44 8 (18,2)	44 8 (18,2)	1,00 [0,34; 2,96]	0,00 [-0,18; 0,18]	1,00 [0,41; 2,43]
Nicht Weiß	34 8 (23,5)	34 1 (2,9)	10,15 [1,19; 86,43]	0,21 [0,02; 0,39]	8,00 [1,06; 60,54]

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Region					
Nordamerika	19 5 (26,3)	19 4 (21,1)	20 5 (25,0)	0,80 [0,18; 3,57]	-0,04 [-0,36; 0,28]
Europa	20 2 (10,0)	20 2 (10,0)	20 3 (15,0)	0,63 [0,09; 4,24]	-0,05 [-0,30; 0,20]
Asien / Pazifik	42 2 (4,8)	42 10 (23,8)	42 4 (9,5)	2,97 [0,85; 10,38]	0,14 [-0,04; 0,32]
Länder (gruppiert)					
Australien	9 3 (33,3)	8 3 (37,5)	0,83 [0,11; 6,11]	-0,04 [-0,62; 0,53]	0,89 [0,25; 3,22]
Österreich, Griechenland, Serbien und Israel	4 1 (25,0)	4 1 (25,0)	1,00 [0,04; 24,55]	0,00 [-0,85; 0,85]	1,00 [0,09; 11,03]
China	18 4 (22,2)	18 0 (0,0)		0,22 [-0,03; 0,47]	
Tschechische Republik und Polen	6 1 (16,7)	5 0 (0,0)		0,17 [-0,32; 0,65]	
Deutschland	3 0 (0,0)	3 0 (0,0)			
Indien	7 0 (0,0)	6 1 (16,7)		-0,17 [-0,62; 0,29]	
Japan	5 2 (40,0)	6 0 (0,0)		0,40 [-0,21; 1,00]	
Südkorea	3 1 (33,3)	4 0 (0,0)		0,33 [-0,49; 1,00]	

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Lettland	4 0 (0,0)	4 0 (0,0)			
Litauen und Frankreich	3 0 (0,0)	4 2 (50,0)		-0,50 [-1,00; 0,28]	
USA	19 4 (21,1)	20 5 (25,0)	0,80 [0,18; 3,57]	-0,04 [-0,36; 0,28]	0,84 [0,27; 2,67]
AEDs in der Basistherapie					
Lamotrigin	33 8 (24,2)	31 6 (19,4)	1,33 [0,40; 4,40]	0,05 [-0,18; 0,28]	1,25 [0,49; 3,20]
Valproat	27 5 (18,5)	28 5 (17,9)	1,05 [0,27; 4,12]	0,01 [-0,23; 0,25]	1,04 [0,34; 3,18]
Levetiracetam	30 7 (23,3)	21 3 (14,3)	1,83 [0,41; 8,07]	0,09 [-0,16; 0,34]	1,63 [0,48; 5,60]
Topiramat	18 3 (16,7)	7 1 (14,3)	1,20 [0,10; 13,95]	0,02 [-0,39; 0,43]	1,17 [0,15; 9,41]
Zonisamid	6 1 (16,7)	13 1 (7,7)	2,40 [0,12; 46,39]	0,09 [-0,36; 0,54]	2,17 [0,16; 29,10]
Ergenyl Chrono	8 3 (37,5)	7 0 (0,0)		0,38 [-0,09; 0,84]	

* N:Anzahl der Patienten

** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

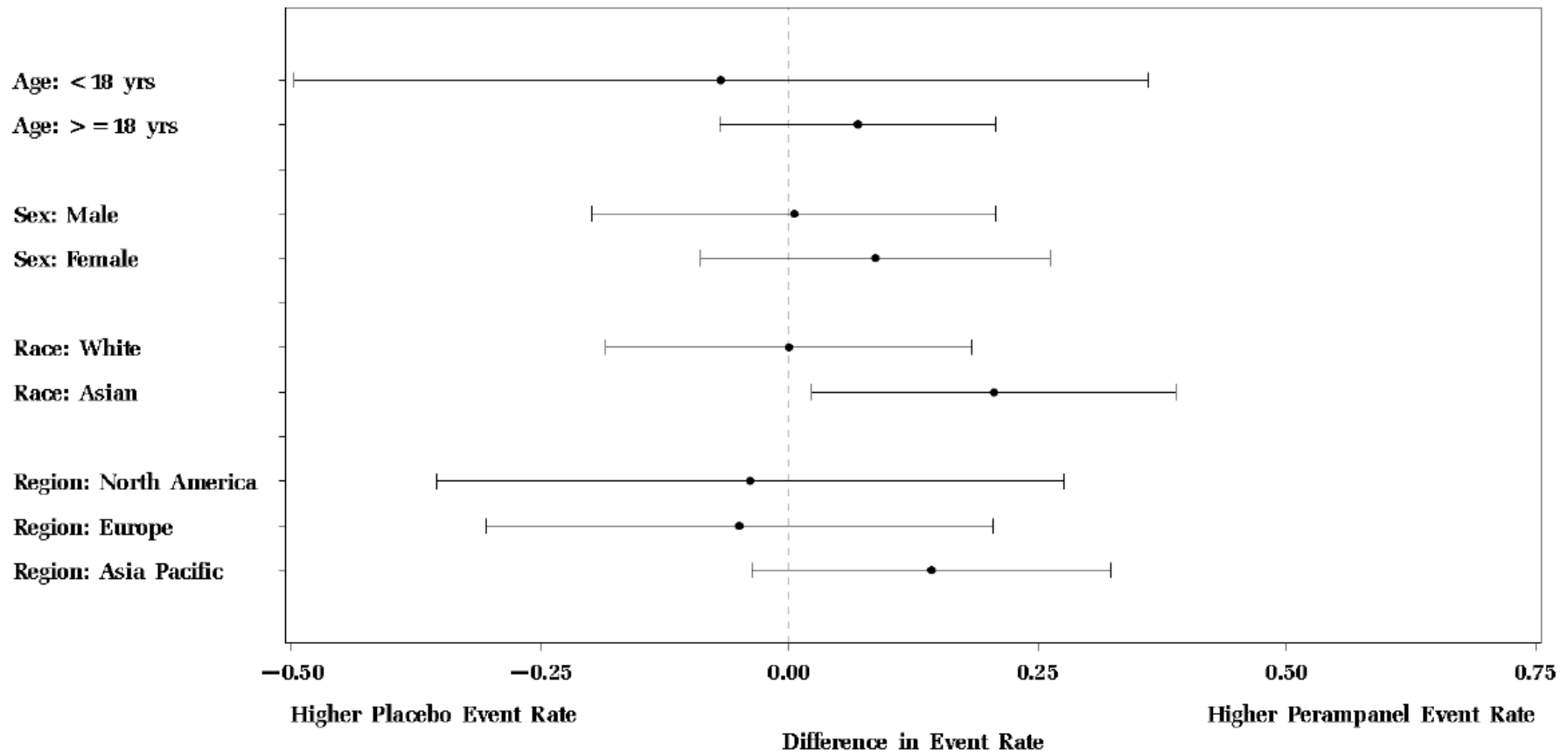


Abbildung 25: Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

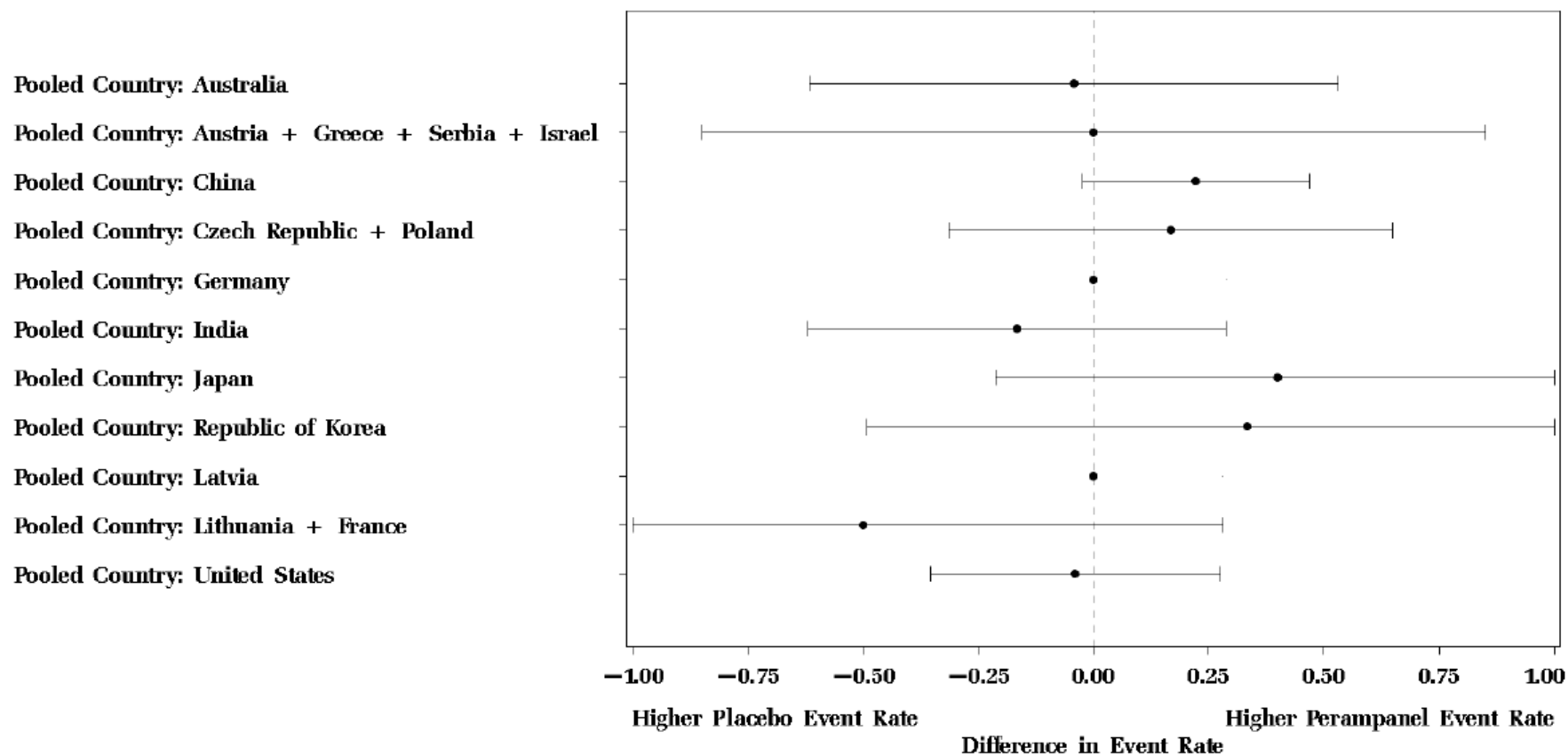


Abbildung 26: Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

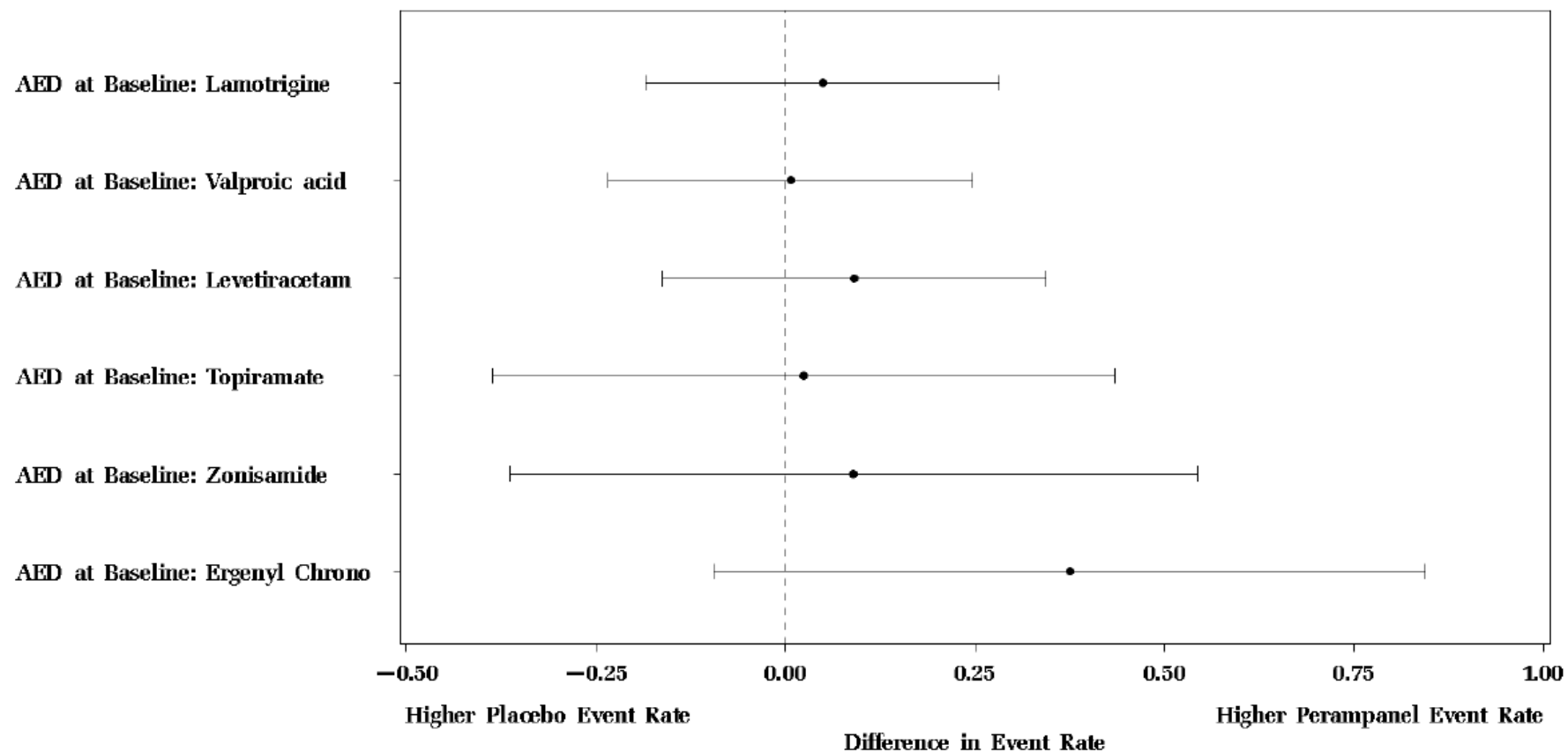


Abbildung 27: Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

4.3.1.3.2.13 Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) – RCT

Auf eine post-hoc Subgruppenanalyse des supportiven Endpunkts UE Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) wurde verzichtet, da die in der fünften Version der Allgemeinen Methoden des IQWiG geforderten 10 Patienten mit Ereignis für den Endpunkt in den beiden Vergleichsarmen nicht erreicht wurde (IQWiG 2017).

4.3.1.3.2.14 Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) – RCT

Tabelle 4-111: Interaktions-p-Werte für unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert Studie 332
Alter	0,6004
Geschlecht	0,9653
Herkunft	0,7400
Region	0,1390
Länder (gruppiert)	
AEDs in der Basistherapie: Lamotrigin	0,2923
AEDs in der Basistherapie: Levetiracetam	0,6896
AEDs in der Basistherapie: Topiramat	
AEDs in der Basistherapie: Zonisamid	
AEDs in der Basistherapie: Valproat	0,9958
AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono	

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) ergab sich kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Länder (gruppiert), AEDs in der Basistherapie: Topiramat, AEDs in der Basistherapie: Zonisamid und AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehreren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Studie 332					
Alle Patienten	81 15 (18,5)	82 4 (4,9)	4,43 [1,40; 14,01]	0,14 [0,03; 0,25]	3,80 [1,32; 10,95]
Alter					
<18 Jahre	13 3 (23,1)	9 1 (11,1)	2,40 [0,21; 27,72]	0,12 [-0,28; 0,52]	2,08 [0,26; 16,92]
≥18 Jahre	68 12 (17,6)	73 3 (4,1)	5,00 [1,35; 18,59]	0,14 [0,02; 0,25]	4,29 [1,27; 14,56]
Geschlecht					
Männer	35 7 (20,0)	36 4 (11,1)	2,00 [0,53; 7,56]	0,09 [-0,11; 0,29]	1,80 [0,58; 5,61]
Frauen	46 8 (17,4)	46 0 (0,0)		0,17 [0,04; 0,31]	
Herkunft					
Weiß	44 11 (25,0)	44 2 (4,5)	7,00 [1,45; 33,79]	0,20 [0,04; 0,37]	5,50 [1,29; 23,39]
Nicht Weiß	34 4 (11,8)	34 1 (2,9)	4,40 [0,47; 41,60]	0,09 [-0,06; 0,24]	4,00 [0,47; 33,97]

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Region					
Nordamerika	19 5 (26,3)	20 1 (5,0)	6,79 [0,71; 64,72]	0,21 [-0,06; 0,48]	5,26 [0,68; 41,01]
Europa	20 1 (5,0)	20 2 (10,0)	0,47 [0,04; 5,69]	-0,05 [-0,26; 0,16]	0,50 [0,05; 5,08]
Asien / Pazifik	42 9 (21,4)	42 1 (2,4)	11,18 [1,35; 92,81]	0,19 [0,03; 0,35]	9,00 [1,19; 67,93]
Länder (gruppiert)					
Australien	9 5 (55,6)	8 0 (0,0)		0,56 [0,11; 1,00]	
Österreich, Griechenland, Serbien und Israel	4 0 (0,0)	4 1 (25,0)		-0,25 [-0,92; 0,42]	
China	18 3 (16,7)	18 0 (0,0)		0,17 [-0,06; 0,39]	
Tschechische Republik und Polen	6 1 (16,7)	5 0 (0,0)		0,17 [-0,32; 0,65]	
Deutschland	3 0 (0,0)	3 0 (0,0)			
Indien	7 0 (0,0)	6 1 (16,7)		-0,17 [-0,62; 0,29]	
Japan	5 1 (20,0)	6 0 (0,0)		0,20 [-0,33; 0,73]	
Südkorea	3 0 (0,0)	4 0 (0,0)			

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Lettland	4 0 (0,0)	4 0 (0,0)			
Litauen und Frankreich	3 0 (0,0)	4 1 (25,0)		-0,25 [-0,97; 0,47]	
USA	19 5 (26,3)	20 1 (5,0)	6,79 [0,71; 64,72]	0,21 [-0,06; 0,48]	5,26 [0,68; 41,01]
AEDs in der Basistherapie					
Lamotrigin	33 7 (21,2)	31 3 (9,7)	2,51 [0,59; 10,76]	0,12 [-0,09; 0,32]	2,19 [0,62; 7,73]
Valproat	27 7 (25,9)	28 2 (7,1)	4,55 [0,85; 24,32]	0,19 [-0,04; 0,42]	3,63 [0,83; 15,94]
Levetiracetam	30 7 (23,3)	21 1 (4,8)	6,09 [0,69; 53,81]	0,19 [-0,03; 0,40]	4,90 [0,65; 36,93]
Topiramat	18 1 (5,6)	7 0 (0,0)		0,06 [-0,15; 0,26]	
Zonisamid	6 1 (16,7)	13 0 (0,0)		0,17 [-0,25; 0,59]	
Ergenyl Chrono	8 2 (25,0)	7 0 (0,0)		0,25 [-0,18; 0,68]	

* N: Anzahl der Patienten

** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

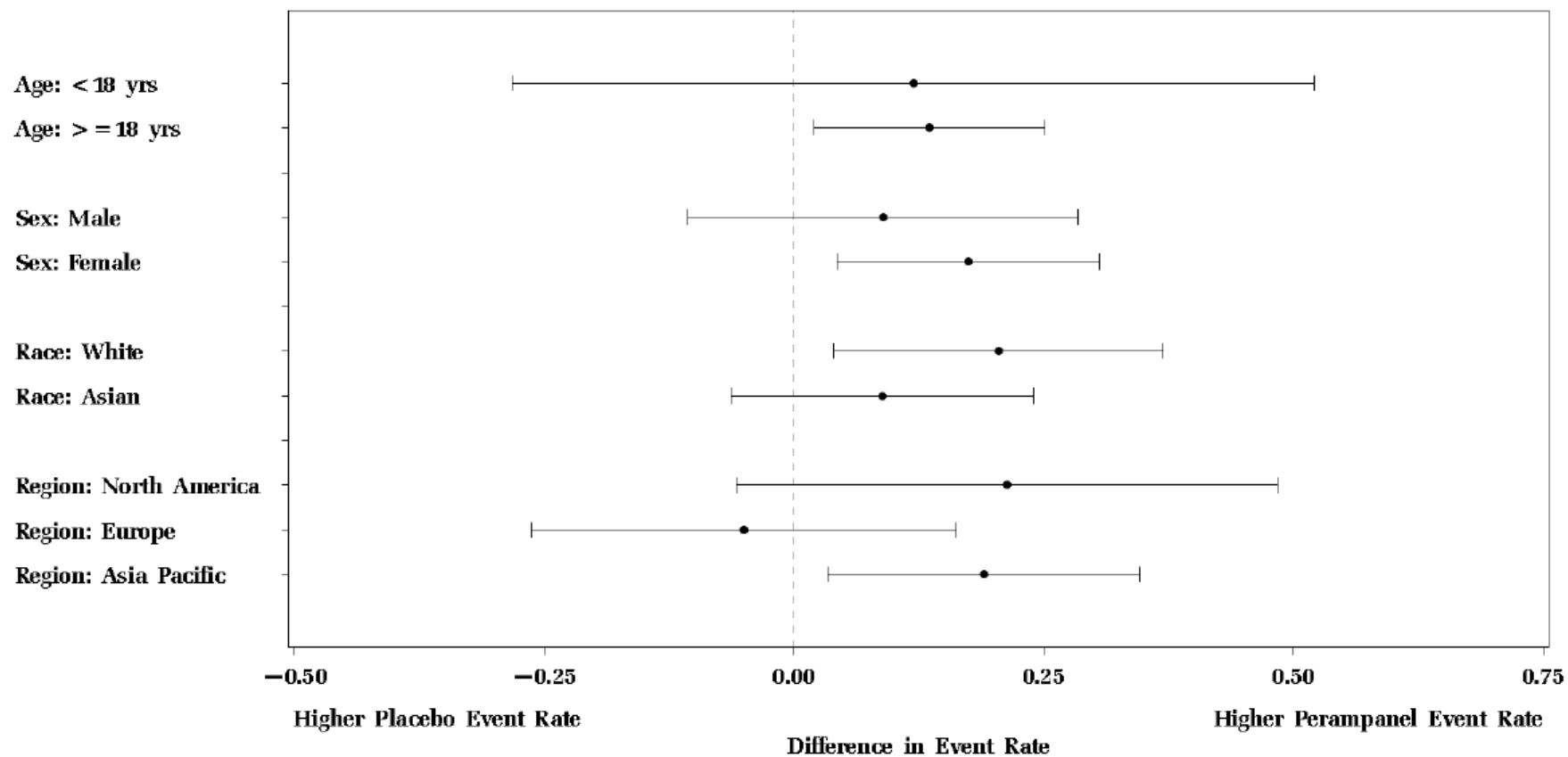


Abbildung 28: Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

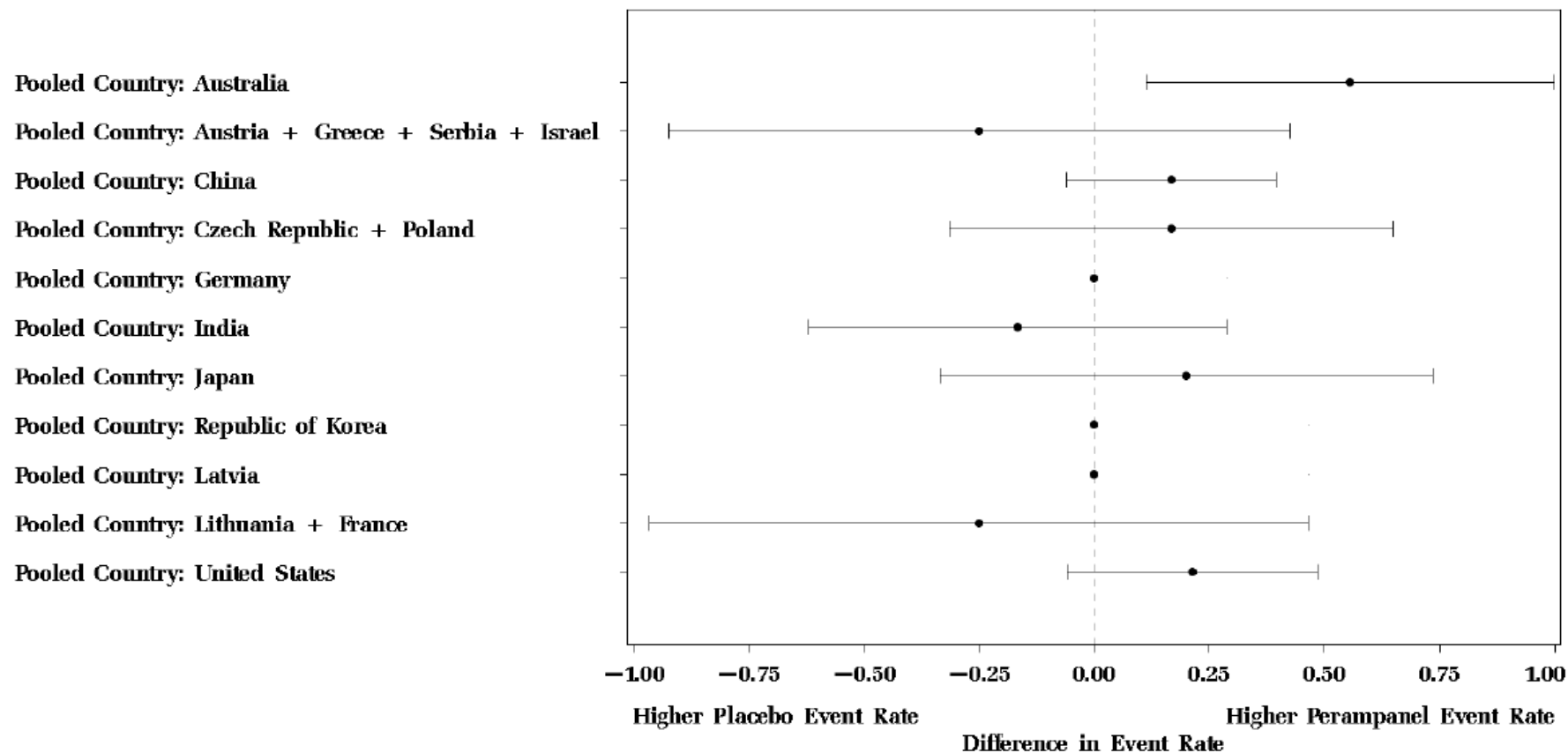


Abbildung 29: Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

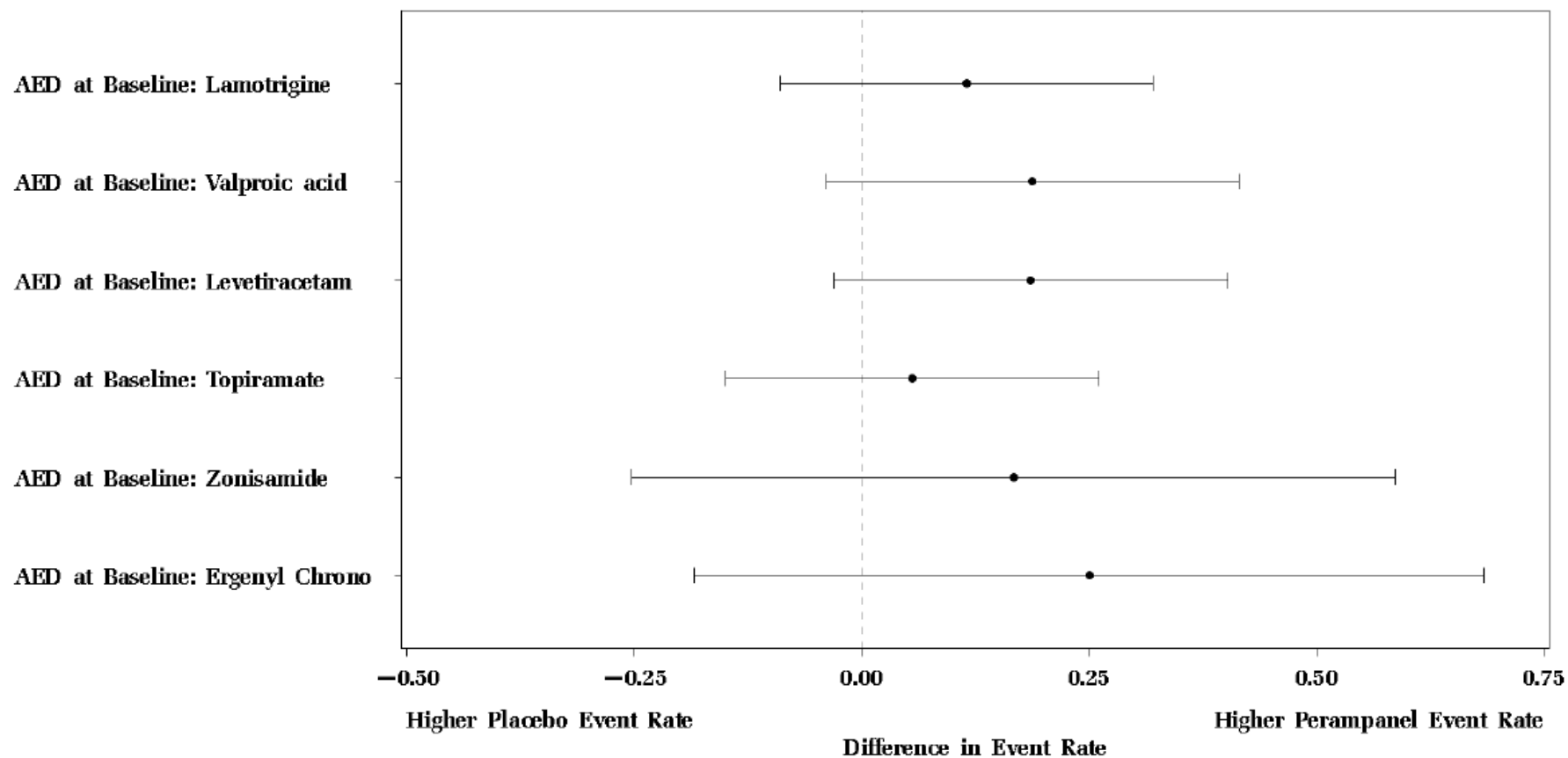


Abbildung 30: Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

4.3.1.3.2.15 Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ) – Subgruppenanalyse – RCT

Auf eine post-hoc Subgruppenanalyse des supportiven Endpunkts UE Psychosen und psychotische Störungen (engere MedDRA SMQ) wurde verzichtet, da die in der fünften Version der Allgemeinen Methoden des IQWiG geforderten 10 Patienten mit Ereignis für den Endpunkt in den beiden Vergleichsarmen nicht erreicht wurde (IQWiG 2017).

4.3.1.3.2.16 Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) – Subgruppenanalyse – RCT

Auf eine post-hoc Subgruppenanalyse des supportiven Endpunkts UE Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) wurde verzichtet, da die in der fünften Version der Allgemeinen Methoden des IQWiG geforderten 10 Patienten mit Ereignis für den Endpunkt in den beiden Vergleichsarmen nicht erreicht wurde (IQWiG 2017).

4.3.1.3.2.17 Unerwünschte Ereignisse: Status epilepticus und Konvulsionen – Subgruppenanalyse – RCT

Auf eine post-hoc Subgruppenanalyse des supportiven Endpunkts UE Status epilepticus und Konvulsionen wurde verzichtet, da die in der fünften Version der Allgemeinen Methoden des IQWiG geforderten 10 Patienten mit Ereignis für den Endpunkt in den beiden Vergleichsarmen nicht erreicht wurde (IQWiG 2017).

4.3.1.3.2.18 Unerwünschte Ereignisse: medikamenten-bezogene hepatische Störungen – Subgruppenanalyse – RCT

Auf eine post-hoc Subgruppenanalyse des supportiven Endpunkts UE medikamenten-bezogene hepatische Störungen wurde verzichtet, da die in der fünften Version der Allgemeinen Methoden des IQWiG geforderten 10 Patienten mit Ereignis für den Endpunkt in den beiden Vergleichsarmen nicht erreicht wurde (IQWiG 2017).

4.3.1.3.2.19 Unerwünschte Ereignisse: Kardiale UE und auffällige EKG – Subgruppenanalyse – RCT

Auf eine post-hoc Subgruppenanalyse des supportiven Endpunkts UE Kardiale UE und auffällige EKG wurde verzichtet, da die in der fünften Version der Allgemeinen Methoden des IQWiG geforderten 10 Patienten mit Ereignis für den Endpunkt in den beiden Vergleichsarmen nicht erreicht wurde (IQWiG 2017).

4.3.1.3.2.20 Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag – Subgruppenanalyse – RCT

Auf eine post-hoc Subgruppenanalyse des supportiven Endpunkts UE Hautausschlag wurde verzichtet, da die in der fünften Version der Allgemeinen Methoden des IQWiG geforderten 10 Patienten mit Ereignis für den Endpunkt in den beiden Vergleichsarmen nicht erreicht wurde (IQWiG 2017).

4.3.1.3.2.21 Unerwünschte Ereignisse: Stürze – Subgruppenanalyse – RCT

Auf eine post-hoc Subgruppenanalyse des supportiven Endpunkts UE Stürze wurde verzichtet, da die in der fünften Version der Allgemeinen Methoden des IQWiG geforderten 10 Patienten mit Ereignis für den Endpunkt in den beiden Vergleichsarmen nicht erreicht wurde (IQWiG 2017).

4.3.1.3.2.22 Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung – Subgruppenanalyse – RCT

Tabelle 4-113: Interaktions-p-Werte für unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Interaktions-p-Wert Studie 332
Alter	
Geschlecht	0,9174
Herkunft	
Region	
Länder (gruppiert)	
AEDs in der Basistherapie: Lamotrigin	0,2547
AEDs in der Basistherapie: Levetiracetam	0,7232
AEDs in der Basistherapie: Topiramat	0,7974
AEDs in der Basistherapie: Zonisamid	0,5806
AEDs in der Basistherapie: Valproat	0,9675
AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono	

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse Unfälle oder Verletzung ergab sich kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Die Berechnung der Interaktions-p-Werte für die Subgruppen Alter, Herkunft, Region, Länder (gruppiert) und AEDs in der Basistherapie: Ergenyl Chrono war auf Grund einer unzureichenden Zellbesetzung in einem oder mehreren Strata nicht möglich.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für die Subgruppen für unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Studie 332					
Alle Patienten	81 12 (14,8)	82 9 (11,0)	1,41 [0,56; 3,56]	0,04 [-0,08; 0,15]	1,35 [0,60; 3,03]
Alter					
<18 Jahre	13 4 (30,8)	9 0 (0,0)		0,31 [-0,04; 0,65]	
≥18 Jahre	68 8 (11,8)	73 9 (12,3)	0,95 [0,34; 2,62]	-0,01 [-0,13; 0,12]	0,95 [0,39; 2,33]
Geschlecht					
Männer	35 5 (14,3)	36 4 (11,1)	1,33 [0,33; 5,44]	0,03 [-0,15; 0,22]	1,29 [0,38; 4,40]
Frauen	46 7 (15,2)	46 5 (10,9)	1,47 [0,43; 5,03]	0,04 [-0,12; 0,20]	1,40 [0,48; 4,09]
Herkunft					
Weiß	44 8 (18,2)	44 7 (15,9)	1,17 [0,39; 3,58]	0,02 [-0,16; 0,20]	1,14 [0,45; 2,88]
Nicht Weiß	34 2 (5,9)	34 0 (0,0)		0,06 [-0,05; 0,17]	

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Region					
Nordamerika	19 7 (36,8)	20 4 (20,0)	2,33 [0,55; 9,83]	0,17 [-0,16; 0,50]	1,84 [0,64; 5,30]
Europa	20 2 (10,0)	20 5 (25,0)	0,33 [0,06; 1,97]	-0,15 [-0,43; 0,13]	0,40 [0,09; 1,83]
Asien / Pazifik	42 3 (7,1)	42 0 (0,0)		0,07 [-0,03; 0,17]	
Länder (gruppiert)					
Australien	9 1 (11,1)	8 0 (0,0)		0,11 [-0,21; 0,43]	
Österreich, Griechenland, Serbien und Israel	4 1 (25,0)	4 1 (25,0)	1,00 [0,04; 24,55]	0,00 [-0,85; 0,85]	1,00 [0,09; 11,03]
China	18 0 (0,0)	18 0 (0,0)			
Tschechische Republik und Polen	6 1 (16,7)	5 0 (0,0)		0,17 [-0,32; 0,65]	
Deutschland	3 0 (0,0)	3 2 (66,7)		-0,67 [-1,00; 0,20]	
Indien	7 0 (0,0)	6 0 (0,0)			
Japan	5 2 (40,0)	6 0 (0,0)		0,40 [-0,21; 1,00]	
Südkorea	3 0 (0,0)	4 0 (0,0)			

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

Subgruppe	Perampanel	Placebo	Behandlungsunterschied		
	Ereignisrate N* n (%)**	Ereignisrate N* n (%)**	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR [95%-KI]
Lettland	4 0 (0,0)	4 1 (25,0)		-0,25 [-0,92; 0,42]	
Litauen und Frankreich	3 0 (0,0)	4 1 (25,0)		-0,25 [-0,97; 0,47]	
USA	19 7 (36,8)	20 4 (20,0)	2,33 [0,55; 9,83]	0,17 [-0,16; 0,50]	1,84 [0,64; 5,30]
AEDs in der Basistherapie					
Lamotrigin	33 3 (9,1)	31 4 (12,9)	0,68 [0,14; 3,29]	-0,04 [-0,22; 0,15]	0,70 [0,17; 2,90]
Valproat	27 4 (14,8)	28 3 (10,7)	1,45 [0,29; 7,18]	0,04 [-0,17; 0,25]	1,38 [0,34; 5,61]
Levetiracetam	30 6 (20,0)	21 4 (19,0)	1,06 [0,26; 4,35]	0,01 [-0,25; 0,27]	1,05 [0,34; 3,27]
Topiramat	18 4 (22,2)	7 1 (14,3)	1,71 [0,16; 18,73]	0,08 [-0,34; 0,50]	1,56 [0,21; 11,61]
Zonisamid	6 2 (33,3)	13 2 (15,4)	2,75 [0,28; 26,61]	0,18 [-0,37; 0,73]	2,17 [0,39; 11,92]
Ergenyl Chrono	8 0 (0,0)	7 0 (0,0)			

* N: Anzahl der Patienten

** n (%): Anzahl (%) Patienten mit Ereignis

Leere Felder: keine Berechnung möglich

Quellen: (Eisai 2017b)

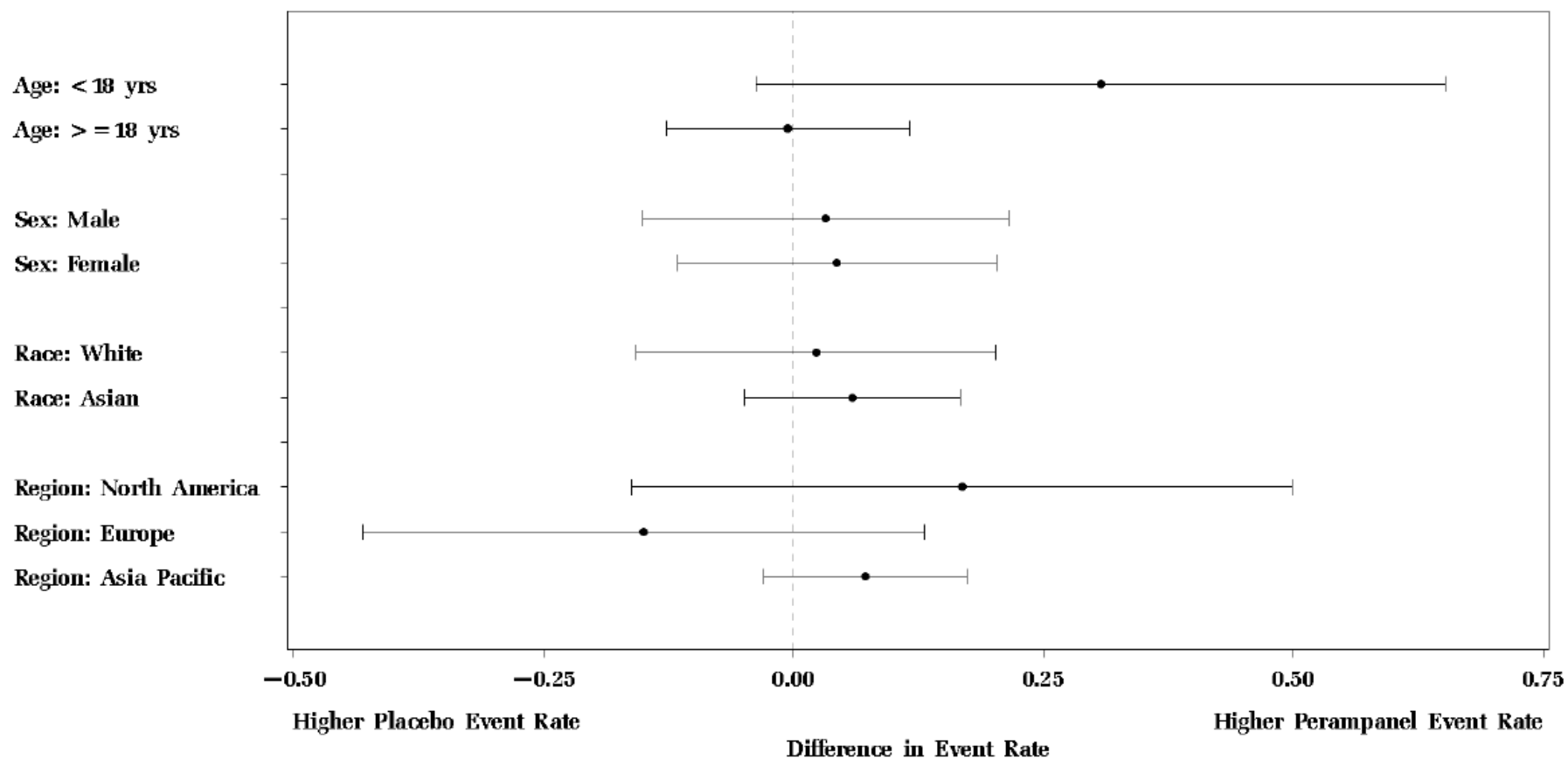


Abbildung 31: Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung – Subgruppenanalyse (Alter, Geschlecht, Herkunft und Region); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

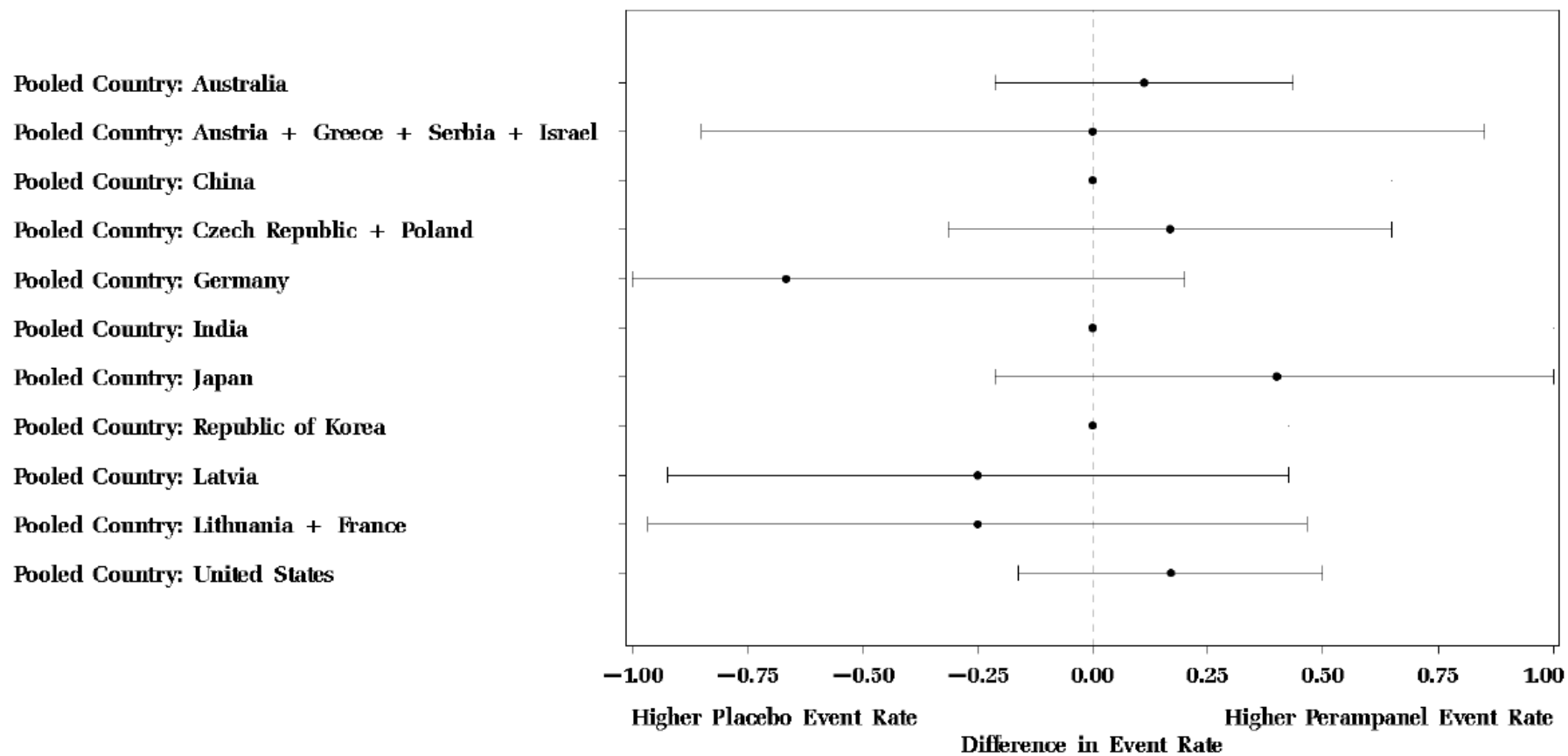


Abbildung 32: Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung – Subgruppenanalyse (Länder gruppiert); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

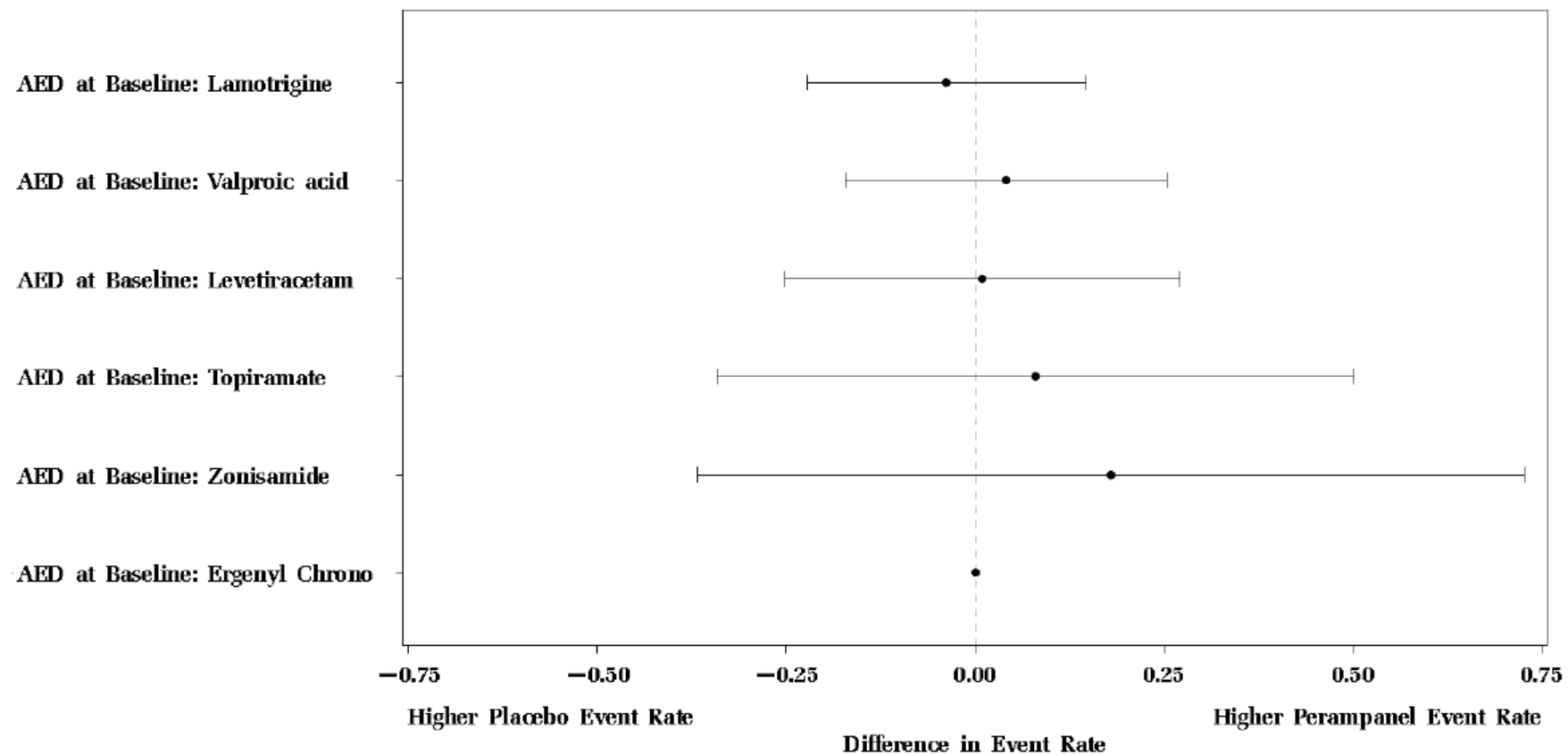


Abbildung 33: Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung – Subgruppenanalyse (AEDs in der Basistherapie); Forest-Plot (Quelle: (Eisai 2017a))

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.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie wird die multizentrische Phase III Studie 332 herangezogen, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wird. Patientenrelevante Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte aus der Studie 332 wurden im Abschnitt 4.3.1.3 untersucht. Es ergeben sich folgende Ergebnisse für das Anwendungsgebiet gemäß deutscher Fachinformation Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie:

Verringerung der Anfallshäufigkeit und Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle

Im vorliegenden Dossier wurden die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Zeitraum der 13-wöchigen Erhaltungs-Phase, sowie dem Erreichen einer Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle im selben Zeitraum bewertet. Als Responder-Rate wurde der Anteil von Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase) vs. Baseline definiert.

Die Verringerung der Gesamtanzahl der Anfälle stellt - in den Fällen, in denen das Erreichen von vollständiger Anfallsfreiheit nicht möglich ist - das nächst bedeutendste Behandlungsziel dar. Insbesondere bei Patienten mit einer langjährigen Erkrankungshistorie, die bereits eine Zusatztherapie mit einem oder mehreren AEDs erhalten, wird üblicherweise vollständige Anfallsfreiheit nur noch in seltenen Fällen erreicht, so dass für diese Patienten in den meisten Fällen die möglichst deutliche und spürbare Reduktion der Gesamthäufigkeit der Anfälle in den Vordergrund rückt – wobei natürlich immer noch das Erreichen der vollständigen Anfallsfreiheit das übergeordnete, aber in diesen Patienten schwer zu erreichende Behandlungsziel ist.

Eine Reduktion der Gesamthäufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle um $\geq 50\%$ in der Erhaltungsphase erreichten 64,2% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten. Im selben Zeitraum erreichten 39,5% der Patienten unter Placebo und

Basistherapie ebenfalls eine Reduktion der Gesamthäufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle um $\geq 50\%$. Das adjustierte RR für die Reduktion der Gesamthäufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle um $\geq 50\%$ für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 1,63 [95%-KI: 1,19; 2,23]. Damit wird unter Perampanel und Basistherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der Gesamthäufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle erreicht.

Zusätzlich wurde die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle, welche die für den Patienten physisch und psychisch belastendste Ausprägung eines primär generalisierten Anfalls darstellt und mit einem erheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert ist, nachgewiesen.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass vollständige Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens das übergeordnete Behandlungsziel der Epilepsitherapie darstellt und dieses Ziel trotz der allgemein besseren Langzeitprognose, die Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien gegenüber Patienten mit symptomatischen / kryptogenen Epilepsien mit fokalen Anfällen zugesprochen wird, bei einem bedeutsamen Anteil von Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien nicht erreicht wird. Dies gilt für die Studienpopulation der Studie 332, da die Diagnosestellung im Durchschnitt über 15 Jahre zurücklag und ein erheblicher Anteil von Patienten begleitend zwei (46,0%) oder drei (19,6%) antiepileptische Wirkstoffe als Basistherapie erhielten.

Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle während der gesamten 13-wöchigen Erhaltungsphase erreichten 30,9% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten. Im selben Zeitraum erreichten 12,3% der Patienten unter Placebo und Basistherapie ebenfalls Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Vor Randomisierung hatte die mediane Frequenz primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei 2,5 Anfällen pro 28 Tagen gelegen. Das adjustierte RR für Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle unter Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 2,50 [95%-KI: 1,29; 4,86]. Damit wird unter Perampanel und Basistherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle erreicht.

Im Hinblick auf Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ergibt sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der Gesamthäufigkeit der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle, welche die physisch und psychisch belastendste Anfallsform im Rahmen der idiopathischen generalisierten Epilepsien darstellt, sowie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Erhaltungsphase sowie dem Erreichen einer Anfallsfreiheit

für primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im selben Zeitraum konsistent zu Gunsten der Zusatztherapie mit Perampanel.

Damit ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie eine beträchtliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zudem eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle.

Verringerung der Anfallshäufigkeit und Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle

Im vorliegenden Dossier wurden die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen im Zeitraum der 13-wöchigen Erhaltungs-Phase, sowie dem Erreichen einer Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle im selben Zeitraum bewertet. Als Responder-Rate wurde der Anteil von Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase) vs. Baseline definiert.

Eine Reduktion der Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle um $\geq 50\%$ erreichten 45,7% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten. Im selben Zeitraum erreichten 34,6% der Patienten unter Placebo und Basistherapie ebenfalls eine Reduktion der Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle um $\geq 50\%$. Das adjustierte RR für die Reduktion der Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle um $\geq 50\%$ für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 1,32 [95%-KI: 0,90; 1,94]. Damit wird unter Perampanel und Basistherapie eine numerisch höhere Reduktion der Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle erreicht, die aber nicht das geforderte Signifikanzniveau von 0,05 erreicht.

Zusätzlich wurde die Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle nachgewiesen.

Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle während der gesamten 13-wöchigen Erhaltungsphase erreichten 23,5% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten. Im selben Zeitraum erreichten 4,9% der Patienten unter Placebo und Basistherapie ebenfalls Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle. Vor Randomisierung hatte die mediane Frequenz jeglicher Anfälle bei 5 Anfällen pro 28 Tagen gelegen. Das adjustierte RR für Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle unter Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 4,75 [95%-KI: 1,69; 13,35]. Damit wird unter Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle erreicht.

Im Hinblick auf Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie ergibt sich eine numerisch höhere Reduktion der Gesamthäufigkeit jeglicher Anfälle,

welche aber nicht das geforderte Signifikanzniveau von 0,05 erreicht, sowie eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung der Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen in einem Zeitraum von 13 Wochen, sowie dem Erreichen einer Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle im selben Zeitraum konsistent zu Gunsten der Zusatztherapie mit Perampanel.

Damit ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie eine numerische Verbesserung hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit von jeglichen Anfällen und zudem eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im vorliegenden Dossier wurden der Einfluss von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten durch den spezifischen im Anwendungsgebiet validierten Fragebogen QOLIE-31-P ermittelt. Der QOLIE-31-P ist ein in klinischen Studien zu idiopathisch generalisierten Epilepsien verbreitet eingesetzter Fragebogen, der mit über 30 Items in sieben Domänen die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abdeckt.

Sowohl im Gesamtscore als auch in den einzelnen Items zeigt sich eine Verbesserung gegenüber dem Baselinewert für die Patienten, die Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie erhielten. Dabei erreichten Perampanel und Basistherapie in allen Fällen eine größere positive Veränderung gegenüber dem Baselinewert als Placebo und Basistherapie. Für das Item „Tägliche Aktivitäten“ und den QOLIE-31-P Gesamtscore fällt der Unterschied zu Baseline basierend auf einem gemischten Modell statistisch signifikant gegenüber dem Baselinewert aus.

In keinem Fall erreichte das Ergebnis jedoch das geforderte Signifikanzniveau gegenüber der Gruppe, die Placebo und eine Basistherapie erhielt, auch wenn in einigen Items für letztere Gruppe eine numerische, aber nicht signifikante Verschlechterung zu Baseline zu verzeichnen ist; dies betrifft die Items „Energie / Müdigkeit“, „Gefühlszustand (Stimmung)“ und „Auswirkung des Medikaments“.

Limitierend muss im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den QOLIE-31-P vermerkt werden, dass für 50,6% der Patienten unter Perampanel und Basistherapie und für 54,3% der Patienten unter Placebo und Basistherapie auswertbare Fragebögen vorlagen. Bei den restlichen Patienten konnte der Fragebogen entweder nicht eingesetzt werden (fehlende Validierung für die Sprache oder die Altersgruppe), oder er wurde nicht zurückgesendet. Daher kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur supportiv betrachtet und werden bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht als eigenständiger Endpunkt einbezogen.

Gesamtmortalität

Im vorliegenden Dossier wurde die Gesamtmortalität über die im Rahmen einer SUE-Meldung dokumentierten Todesfälle ermittelt.

Sowohl in der Gruppe der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten als auch in der Gruppe der Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, ist im Verlauf der Studie jeweils ein Todesfall aufgetreten.

Daher ergibt sich für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie hinsichtlich des Auftretens von Todesfällen, die im Rahmen der SUE-Meldung dokumentiert wurden, weder ein Vorteil noch ein Nachteil gegenüber Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten.

Verträglichkeit

Im vorliegenden Dossier wurden die Verträglichkeit von Perampanel als Zusatztherapie zu einer ein bis drei AEDs in stabiler Dosierung enthaltenden Basistherapie hinsichtlich der Gesamtrate von SUE, der Anzahl der Patienten, die wegen UE die Studie abbrachen und der Gesamtrate von UE im Zeitraum der bis zu 21-wöchigen Doppelblind-Phase, dargestellt. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden zum einen die Gesamtrate von SUE und zum anderen der Anteil der Patienten, die die Studie auf Grund von UE abbrachen, herangezogen. Da die Gesamtrate der UE auch nicht-patientenrelevante Ereignisse enthält und Ereignisse von sehr unterschiedlicher Konsequenz für den Patienten zusammenfasst, wurde diese lediglich supportiv dargestellt.

Insgesamt berichteten 7,4% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten, ein SUE während der Doppelblindphase. Im selben Zeitraum berichteten 8,5% der Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, ein SUE. Das adjustierte RR für das Auftreten von SUE für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 0,87 [95%-KI: 0,31; 2,47]. Damit ergibt sich für Perampanel und Basistherapie keine erhöhte Inzidenz von SUE.

Insgesamt brachen 11,1% der Patienten, die Perampanel und eine Basistherapie erhielten, wegen UE während der Doppelblindphase die Studie ab. Im selben Zeitraum brachen 6,1% der Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, wegen UE die Studie ab. Das adjustierte RR für das Abbrechen der Studie wegen UE für Perampanel und Basistherapie vs. Placebo und Basistherapie beträgt 1,82 [95%-KI: 0,64; 5,20]. Damit ergibt sich für Perampanel und Basistherapie ein numerischer Nachteil hinsichtlich des Abbrechens der Studien wegen UE. Allerdings legen die Grenzen des 95%-KI keinen statistisch signifikanten Unterschied zu den Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten, nahe.

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Verträglichkeit konsistent und werden auch durch die Ergebnisse der supportiv dargestellten Gesamtrate der UE und der UE von besonderem Interesse weiter untermauert.

Daher ergibt sich für Patienten, die Perampanel und Basistherapie erhielten, bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie hinsichtlich der Verträglichkeit, dargestellt anhand der Endpunkte Gesamtrate von SUE und Anzahl von Patienten, die wegen UE die Studie abbrachen, weder ein Vorteil noch ein Nachteil gegenüber Patienten, die Placebo und eine Basistherapie erhielten.

Subgruppenanalysen

Im Rahmen des Dossiers wurden für alle Endpunkte, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, Subgruppenanalysen durchgeführt. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für die UE von besonderem Interesse durchgeführt, wenn bei diesen mehr als 10 Ereignisse in einem der beiden Behandlungsarme auftraten. Dabei werden alle a priori im klinischen Studienprotokoll geplanten und im CSR beschriebenen Subgruppenanalysen herangezogen. Im Einzelnen umfassen die a priori festgelegten Subgruppen das Alter, das Geschlecht, die Herkunft, die Region, die einzelnen Länder (gruppiert), und die sechs häufigsten AED in der Basistherapie (Lamotrigin, Valproat, Levetiracetam, Topiramate, Zonisamid und Ergenyl Chrono).

Für keinen Endpunkt ergab sich ein Beleg für eine Interaktion, gemessen mithilfe des Interaktion P-Werts, zwischen der Behandlung und den betrachteten Subgruppen.

Eine Beurteilung des Zusatznutzens auf Ebene der Subgruppen ist damit für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie nicht zielführend.

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

Nicht zutreffend.

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.**

Nicht zutreffend.

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 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nein	ja	ja	Ja	Nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-116: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-119: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 der üblichen 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.

Nicht zutreffend.

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 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.

Nicht zutreffend.

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 4-120: 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 4-121: 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 4-122: 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 4-123: 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.

4.3.2.3.2 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.

Nicht zutreffend.

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.

Im Folgenden ist unter Angabe der Evidenzklasse die pivotale Perampanel-Studie im Anwendungsgebiet Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie dargestellt, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogen wurde. Zu der Studie liegt der Studienbericht vor, außerdem wurde die Studie bereits in einem internationalen peer-reviewed Journal voll publiziert.

- Studie E2007-G000-332: Evidenzklasse Ib

Bei der Studie handelt es sich um randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete, multizentrische klinische Studien der höchsten Evidenzklasse im Parallelgruppendesign zur Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. Der hinsichtlich des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Perampanel im Anwendungsgebiet Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie bewertungsrelevante Zeitraum der Studie bestand aus zwei Hauptphasen. Dies ist zum einen die bis zu 12-wöchige Prärandomisierungs-Phase und zum anderen die bis zu 21-wöchige Doppelblind-Phase. Die Doppelblind-Phase war wiederum unterteilt in eine vierwöchige Titrations-Phase, eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase und eine vierwöchige Nachbeobachtungs-Phase, für Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen.

In die Studie 332 wurden insgesamt 164 weibliche und männliche Epilepsiepatienten ≥ 12 Jahre mit einer diagnostizierten idiopathisch generalisierten Epilepsie eingeschlossen. Die Patienten mussten 30 Tage vor der Baseline-Phase mit einem, zwei oder maximal drei unterschiedlichen AEDs behandelt worden sein und während der Prärandomisierungs-Phase mindestens drei primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die jeweilige patientenindividuelle Basistherapie wurde auch nach der Randomisierung beibehalten. Die Studie wurde in insgesamt 95 Untersuchungszentren in 16 Ländern weltweit durchgeführt. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf Placebo oder eine Behandlung mit 8mg/Tag oder die maximal tolerierte Dosis (maximal 8mg/Tag) Perampanel randomisiert, die sie einmal täglich vor dem Zubettgehen einnahmen.

Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Perampanel

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie wird durch den Nachweis des Add-on-Effekts von Perampanel gegenüber einer vor Studienbeginn patientenindividuell festgelegten Therapie, die jedoch nicht ausreichend war, um eine akzeptable Reduktion der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle oder gar Anfallsfreiheit zu bewirken, erbracht. Dazu wird ein direkter Vergleich von Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes vs. Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes, bei Patienten die bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung erhalten haben, betrachtet.

Wie in Modul 3.1 ausgeführt, stellt eine patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren, die an primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie leiden, dar. Eine auf einen oder mehrere spezifische Wirkstoffe ausgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht zielführend, da dieses Vorgehen die hochgradig patientenindividuellen Entscheidungen für die Therapieansätze bei diesen Patienten nur ungenügend reflektieren kann. Eine Betrachtung des Add-on-Effekts, den die neue Substanz zu einer bestehenden patientenindividuellen antiepileptischen Therapie nach Wahl des Arztes

aufweist, ist hingegen geeignet, den Zusatznutzen, den die neue Substanz für diese Patienten im Therapiealltag haben wird, nachzuweisen.

Verzerrungspotenzial und Endpunkte

Aus den Aussagen zum Verzerrungspotenzial der Studie sowie dem Verzerrungspotenzial für die einzelnen untersuchten Endpunkte (vgl. Anhang 4-F) lässt sich zumeist ein niedriges Verzerrungspotenzial feststellen. Die Ausfallrate der Studie 332 war niedrig, so dass keine Verzerrung der Studienergebnisse durch nicht berücksichtigte Patienten zu erwarten ist.

Es wurden in der Studie 332 bereits direkt patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt.

Primäre Wirksamkeitsendpunkte:

- Mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle pro 28 Tage (primärer Wirksamkeitsendpunkt der FDA)
- Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie (primärer Wirksamkeitsendpunkt der EMA)

Weitere patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte:

- Die Anzahl und der Anteil anfallsfreier Patienten (primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle und jegliche Anfallsarten)
- Responder-Rate bei jeglichen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie

Die Festlegung dieser Endpunkte erfolgte in Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien.

Es wurden im Rahmen des Dossiers Endpunkte für alle vier patientenrelevante Endpunktkategorien dargestellt.

Tabelle 4-F: Im Dossier verwendete Endpunkte

Kategorie	Endpunkte
Morbidität	<p>Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))</p> <p>Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle erreichten (Erhaltungs-Phase)</p> <p>Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))</p> <p>Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle erreichten (Erhaltungs-Phase)</p>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	QOLIE-31-P (Vom Patienten gewichtete Lebensqualität bei Epilepsie (engl. Quality of Life in Epilepsy - Problems))*
Mortalität	Todesfälle
Verträglichkeit	<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten</p> <p>Unerwünschte Ereignisse gesamt*</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*</p>
*: Supportiver Endpunkt	

Durch die Verfügbarkeit von RCTs mit Evidenzgrad 1b sind die Kriterien für die Ergebnissicherheit „Hinweis“ erfüllt. Die interne Validität ist, wie in Modul 4 dargestellt, gegeben. Die externe Validität wird durch das Studiendesign der Studien 332 mit den für die Zielpopulation repräsentativ gefassten Einschlusskriterien gewährleistet, die dem klinischen Alltag entsprechen. Damit ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag in Deutschland begründet.

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.

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes vs. Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes, bei Patienten die bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung erhalten hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte zur Verringerung der Anfallshäufigkeit und Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle bzw. jegliche Anfälle, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Mortalität sowie hinsichtlich der untersuchten Verträglichkeitsendpunkte.

Tabelle 4-G: Ausmaß des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie

	Effektschätzer [95%-KI] / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Morbidität		
Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie	RR=1,63 [95%-KI: 1,19; 2,23] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten	RR=2,50 [95%-KI: 1,29; 4,86] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Responder-Rate bei jeglichen Anfällen	RR=1,32 [95%-KI: 0,90; 1,94]	Zusatznutzen nicht belegt
Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten	RR=4,75 [95%-KI: 1,69; 13,35] Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
QOLIE-31-P (vom Patienten gewichtete Lebensqualität bei Epilepsie (engl. Quality of Life in Epilepsy - Problems))	Numerische Verbesserung	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität		
Gesamtmortalität	RR=1,01 [95%-KI: 0,06; 15,91]	Kein geringerer oder größerer Schaden
Verträglichkeit		
SUE	RR=0,87 [95%-KI: 0,31; 2,47]	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Studienabbruch führten	RR=1,82 [95%-KI: 0,64; 5,20]	Kein geringerer oder größerer Schaden

Tabelle 4-H: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Perampanel

Zusatznutzen	Größerer Schaden
Zusatznutzen erheblich <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten • Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichten 	-
Zusatznutzen beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie 	-
Zusatznutzen gering <ul style="list-style-type: none"> • 	-
Zusatznutzen nicht quantifizierbar <ul style="list-style-type: none"> • 	-

Für die Wirksamkeitsendpunkte Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen zeigt sich für Perampanel eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in §5 Absatz 7 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Vollständige Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens ist das übergeordnete Behandlungsziel der Epilepsitherapie, welche bei Patienten mit einer mehrjährigen Krankheitsgeschichte nur noch selten erreicht wird. Insbesondere die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ist dabei hervorzuheben, da diese mit einer deutlich erhöhten Mortalität und Morbidität einhergehen. Zum einen ist dabei das erhebliche direkt anfallsbedingte Unfallrisiko zu berücksichtigen, zum anderen das erhöhte Risiko für einen SUDEP.

Auch für das Behandlungsziel der Reduktion der Häufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, welches an die Stelle der Anfallsfreiheit tritt, wenn diese nicht mehr erreicht werden kann, ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen wird unterstützt durch einen numerischen Vorteil im Hinblick auf die Reduktion von jeglichen Anfällen, sowie durch die supportiven Ergebnisse zur Lebensqualität, erhoben durch den QOLIE-31-P.

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel wird nachdrücklich durch die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtrate der SUE und Anzahl der Studienabbrüche wegen UE gestützt. Für beide Endpunkte ergibt sich für die Gruppe der Patienten, die Perampanel und eine patientenindividuelle antiepileptische Basistherapie nach Wahl des Arztes erhalten haben

gegenüber den Patienten, die Placebo und eine patientenindividuelle antiepileptische Basistherapie nach Wahl des Arztes erhalten haben, kein statistisch signifikanter Unterschied. Die supportive Betrachtung der Gesamtrate aller UE und der UE von besonderem Interesse untermauern die Ergebnisse. Hinsichtlich des UE Feindseligkeit/Aggression in der breiteren und engeren MedDRA SMQ sollte berücksichtigt werden, dass neun der 15 Fälle unter Perampanel und patientenindividueller antiepileptischer Basistherapie unter dem Begriff (entspricht MedDRA „preferred term“) „Reizbarkeit“ erfasst wurden. Bei Placebo und patientenindividueller antiepileptischer Basistherapie waren zwei von insgesamt vier Fällen des UE Feindseligkeit/Aggression dem Begriff „Reizbarkeit“ zuzuordnen. Die Inzidenzen für alle weiteren einzelnen Begriffe lagen bei Perampanel und patientenindividueller antiepileptischer Basistherapie oder Placebo und patientenindividueller antiepileptischer Basistherapie bei maximal 2 Patienten. Bis auf einen Fall von unfallbedingtem Ertrinken beim Angeln, welcher unter Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie auftrat und dem breiten MedDRA SMQ für Feindseligkeit/Aggression zugeordnet wird, fanden sich keine UE Feindseligkeit/Aggression unter den SUE. Unter Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie gab es drei Studienabbrüche und einen Studienabbruch unter Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie, bei denen in der Begründung unter anderen ein UE Feindseligkeit/Aggression in engerem oder breiterem MedDRA SMQ aufgeführt wurde. Alle Fälle von UE Feindseligkeit/Aggression, ausgenommen der Fall von unfallbedingtem Ertrinken, waren von vorübergehender Natur und lösten sich nach Dosisreduktion oder spätestens der Beendigung der Behandlung auf.

Die interne Validität ist, wie in Modul 4.2 dargestellt, gegeben. Die externe Validität wird durch das Studiendesign der Studien 332 mit den für die Zielpopulation repräsentativ gefassten Einschlusskriterien gewährleistet, die dem klinischen Alltag in Deutschland entsprechen. Damit ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag begründet (siehe Anhang 4-E).

Zusammenfassend ergibt sich für Perampanel und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes vs. Placebo und einer patientenindividuellen antiepileptischen Basistherapie nach Wahl des Arztes, bei Patienten die bis zu drei AEDs in stabiler Dosierung erhalten haben, ein Hinweis auf eine beträchtliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zudem eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle sowie eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Erreichung von Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Perampanel werden durch supportive Ergebnisse in der Lebensqualität unterstützt und abgesichert. In der Zusammenschau von SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, ergibt sich, dass Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie die Nebenwirkungslast gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht maßgeblich erhöht und als sehr verträglich angesehen werden kann.

Damit ergibt sich für Perampanel ein Zusatznutzen als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit bis hin zur Anfallsfreiheit, ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schmälert.

Auf Grundlage dieser Einschätzung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie als mindestens beträchtlich bewertet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-124: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie	Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen 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.

Nicht zutreffend.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

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).

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Tabelle 4-I: Liste der eingeschlossenen Perampanel Studien und zugehörige Quellen

Studie	Studienregistereinträge	Studienberichte	Publikationen
E2007-G000-332	(clinicaltrials.gov 2017; EU-CTR 0000; PharmNet.Bund 0000; WHO ICTRP 2015)	(Eisai Inc. 2014)	(French 2015c; French 2015a; French 2015b; O'Brien 2016; Paek 2016; Rohrachner 2016; Steinhoff 2016; Strzelczyk 2015; Wechsler 2016)

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. Arzimanoglou A., Ben-Menachem E., Cramer J. A. et al. 2010. *The evolution of antiepileptic drug development and regulation*. *Epileptic Disord* 12 (1), S. 3–15.
2. Asadi-Pooya A. A., Nikseresht A., Yaghoubi E. et al. 2012. *Physical injuries in patients with epilepsy and their associated risk factors*. *Seizure* 21 (3), S. 165–168.
3. Baker G. A., Jacoby A., Buck D. et al. 1997. *Quality of life of people with epilepsy: A European study*. *Epilepsia* 38 (3), S. 353–362.
4. Bazil C. W. 2004. *Comprehensive Care of the Epilepsy Patient - Control, Comorbidity, and Cost*. *Epilepsia* 45 (Suppl. 6), S. 3–12.
5. Beran R. G., Berkovic S. F., Black A. B. et al. 2005. *Efficacy and safety of levetiracetam 1000-3000 mg/day in patients with refractory partial-onset seizures: a multicenter, open-label single-arm study*. *Epilepsy research* 63 (1), S. 1–9.
6. Berg A. T. und Millichap J. J. 2013. *The 2010 revised classification of seizures and epilepsy*. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 19 (3 Epilepsy), S. 571–597.
7. Betts T., Yarrow H., Greenhill L. et al. 2003. *Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic-a one year follow up study*. *Seizure: The journal of the British Epilepsy Association* 12 (3), S. 136–140.
8. 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 & Behavior* 20 (3), S. 545–549.
9. Chung S., Sperling M. R., Biton V. et al. 2010. *Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial*. *Epilepsia* 51 (6), S. 958–967.
10. clinicaltrials.gov 2017. *A Efficacy and Safety Study of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: NCT01393743 / E2007-G000-332*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393743>, abgerufen am: 28.09.2017.

11. Cramer J. A., Arrigo C., van Hamme G. et al. 2000. *Comparison between the QOLIE-31 and derived QOLIE-10 in a clinical trial of levetiracetam*. *Epilepsy research* 41 (1), S. 29–38.
12. Cramer J. A. und van Hamme G. 2003. *Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam*. *Epilepsy & Behavior* 4 (2), S. 118–123.
13. Eisai 2015. *QOLIE-31-P Zusatzanalysen*. Data on file.
14. Eisai 2017a. *Forest-Plots Zusatzanalysen*. Data on file.
15. Eisai 2017b. *Zusatzanalysen*. Data on file.
16. Eisai Inc. 2014. *Clinical Study Report, Study Protocol Number: E2007-G000-332, A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study with an Open-Label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures* Studie 332. Data on file.
17. Eisai Ltd. 2017. *Summary of ongoing, finished or discontinued studies with perampanel. Status at Date: 05.10.2017*. Data on file.
18. Elsharkawy A. E., Thorbecke R., Ebner A. et al. 2012. *Determinants of quality of life in patients with refractory focal epilepsy who were not eligible for surgery or who rejected surgery*. *Epilepsy & Behavior* 24 (2), S. 249–255.
19. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures: 2011-000265-12*. NCT01393743 / E2007-G000-332. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000265-12+>, abgerufen am: 29.09.2017.
20. European Medicines Agency (EMA) 2010. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders*. Verfügbar unter: http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fema%2Fpages%2Fincludes%2Fdocument%2Fopen_document.jsp%3FwebContentId%3DW500070043&ei=6_w4VcusJc7haqbGgbAG&usq=AFQjCNFaj0No7-E3BYK9yPuD-mbFBwj8jg&bvm=bv.91427555,d.bGg, abgerufen am: 23.04.2015.
21. European Medicines Agency (EMA/EMEA) 2008. *Clarification letter Scientific Advice. Perampanel (E2007) in Epilepsy*.
22. Faught E., Duh M. S., Weiner J. R. et al. 2008. *Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: Findings from the RANSOM Study*. *Neurology* 71 (20), S. 1572–1578.
23. Faught R. E., Weiner J. R., Guerin A. et al. 2009. *Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: Findings from the RANSOM study*. *Epilepsia* 50 (3), S. 501–509.

24. 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 (9905), S. 1646–1654.
25. Ficker D. M. 2000. *Sudden Unexplained Death and Injury in Epilepsy*. Epilepsia 41 (Suppl. 2), S. 7–12.
26. Food and Drug Administration (FDA) 2011. *Response Mail re. ITT population, March 2011*. Data on file.
27. French J., Krauss G., Wechsler R. et al. 2015a. *Adjunctive Perampanel for the Treatment of Drug-Resistant Primary Generalized Tonic-Clonic (PGTC) Seizures in Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy (IGE): A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial: S31.007*. 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, 22 April 2015, Washington.
28. French J., Krauss G., Wechsler R. et al. 2015b. *Adjunctive Perampanel RCT for PGTC seizures*. ABN, 10 September 2015, Institute of Education, London.
29. French J. A. und Faught E. 2009. *Rational polytherapy*. Epilepsia 50 (Suppl. 8), S. 63–68.
30. French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T. et al. 2015c. *Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: A randomized trial*. Neurology 85 (11), S. 950–957.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V: Wirkstoff: Retigabin nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-433/Retigabin_Nutzenbewertung_2014-01-15-D-098.pdf, abgerufen am: 10.06.2015.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brivaracetam*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf, abgerufen am: 13.09.2017.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Verfahrensordnung des Gemeinsamer Bundesausschuss in der Fassung vom 18. Dezember 2008 - Zuletzt geändert am 20. April 2017: Veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.08.2017 B2; in Kraft getreten am 5. August 2017*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf, abgerufen am: 09.10.2017.
34. Harden C. L., Maroof D. A., Nikolov B. et al. 2007. *The effect of seizure severity on quality of life in epilepsy*. Epilepsy & Behavior 11 (2), S. 208–211.
35. 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 (2), S. 249–252.
36. Hitiris N., Mohanraj R., Norrie J. et al. 2007. *Mortality in epilepsy*. Epilepsy & behavior : E&B 10 (3), S. 363–376.

37. Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. (IZE) 2013. *Epilepsien mit Grand-mal-Anfällen 043*. Verfügbar unter: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,396,aid,5297.html>, abgerufen am: 09.10.2017.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden - Version 5.0*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf, abgerufen am: 09.10.2017.
39. International League Against Epilepsy (ILAE) 1981. *Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures*. *Epilepsia* 22 (4), S. 489–501.
40. International League Against Epilepsy (ILAE) 1989. *Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes*. *Epilepsia* 30 (4), S. 389–399.
41. Kline Leidy N., Rentz A. M. und Grace E. M. 1998. *Evaluating Health-Related Quality of Life Outcomes in Clinical Trials of Antiepileptic Drug Therapy*. *Epilepsia* 39 (9), S. 965–977.
42. Kotsopoulos I. A., van Merode T., Kessels F. G. et al. 2002. *Systematic Review and Meta-analysis of Incidence Studies of Epilepsy and Unprovoked Seizures*. *Epilepsia* 43 (11), S. 1402–1409.
43. Lyseng-Williamson K. A. 2011. *Levetiracetam: A Review of its Use in Epilepsy*. *Drugs* 71 (4), S. 489–514.
44. Mohanraj R. und Brodie M. J. 2003. *Measuring the efficacy of antiepileptic drugs*. *Seizure: The journal of the British Epilepsy Association* 12 (7), S. 413–443.
45. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. *Journal of Clinical Epidemiology* 63 (8), S. e1.
46. National Clinical Guideline Centre (NCGC) 2012. *The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Final. Methods, evidence and recommendations*. Verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/guidance-the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-secondary-care-pdf>, abgerufen am: 24.04.2015.
47. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017. *Epilepsies: diagnosis and management: Last updated August 2017*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813>, abgerufen am: 16.10.2017.
48. Nei M. und Bagla R. 2007. *Seizure-related Injury and Death*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7 (4), S. 335–341.

49. O'Brien T. J., Steinhoff B. J., Laurenza A. et al. 2016. *Abstracts 12th European Congress on Epileptology, Prague, Czech Republic, 11th - 15th September, 2016: Myoclonic and absence seizures in patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE): Exploratory outcomes in a phase III PGTC study with adjunctive perampanel*. *Epilepsia* 57 (Suppl. 2), S. 6–225.
50. Pack A. M. 2016. *Perampanel: Another Choice for Patients With Idiopathic Generalized Epilepsy Who Have Tonic–Clonic Seizures*. *Epilepsy Currents* 16 (1), S. 27–28.
51. Perucca E., Beghi E., Dulac O. et al. 2000. *Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy*. *Epilepsy research* 41 (2), S. 107–139.
52. PharmNet.Bund 0000. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures: 2011-000265-12*. NCT01393743 / E2007-G000-332. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 28.09.2017.
53. Rohracher A., Brigo F., Höfler J. et al. 2016. *Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy*. *Expert opinion on pharmacotherapy* 17 (10), S. 1403–1411.
54. Ryvlin P., Cucherat M. und 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*. *Lancet neurology* 10 (11), S. 961–968.
55. Schiller Y. und Najjar Y. 2008. *Quantifying the response to antiepileptic drugs: Effect of past treatment history*. *Neurology* 70 (54), S. 54–65.
56. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. *Open Medicine* 4 (1), S. e60–e68.
57. Sperling M. R. 2004. *The Consequences of Uncontrolled Epilepsy*. *CNS Spectrums* 9 (2), S. 98–109.
58. Steinhoff B. J., O'Brien T. J., Yang H. et al. 2016. *Efficacy of Adjunctive Perampanel in Idiopathic Generalized Epilepsy Patients with Drug-Resistant Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures by Age, Sex, and Race: Double-Blind Placebo-Controlled Phase III Study*. 1st Congress of the European Academy of Neurology, 2016, Berlin, Deutschland.
59. Strzelczyk A., Willems L. M., Willig S. et al. 2015. *Perampanel in the treatment of focal and idiopathic generalized epilepsies and of status epilepticus*. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 8 (6), S. 733–740.
60. Taylor R. S., Sander J. W., Taylor R. J. et al. 2011. *Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: A systematic review*. *Epilepsia* 52 (12), S. 2168–2180.

61. 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 (10), S. 1700–1722.
62. Thurman D. J., Hesdorffer D. C. und French J. A. 2014. *Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden*. *Epilepsia* 55 (10), S. 1479–1485.
63. Tiamkao S. und Shorvon S. D. 2006. *Seizure-related injury in an adult tertiary epilepsy clinic*. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine* 12 (4), S. 260–263.
64. Uthman B. M., Bazil C. W., Beydoun A. et al. 2010. *Long-term add-on pregabalin treatment in patients with partial-onset epilepsy: Pooled analysis of open-label clinical trials*. *Epilepsia* 51 (6), S. 968–978.
65. Wechsler R. T., French J., Trinka E. et al. 2016. *Long-term safety and efficacy outcomes of adjunctive perampanel: an open-label extension (OLEx) of a Phase III study in patients with drug-resistant primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures in idiopathic generalized epilepsy (IGE): Conference: 12th European Congress on Epileptology*. *Epilepsia* 57 (Suppl. 2), S. 168.
66. WHO ICTRP 2015. *A research study to find out if people with Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures, by taking perampanel in addition to their normal epilepsy medicine(s), have fewer seizures and feel better. Either perampanel (real medicine) or placebo (pretend medicine that looks the same as the real medicine) will be given in addition to ordinary epilepsy medicines. Who gets which is decided randomly. There is an option to continue into the Follow-on (Extension) Phase of the study: EUCTR2011-000265-12-HU. NCT01393743 / E2007-G000-332. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000265-12-HU>, abgerufen am: 28.09.2017.*
67. Wiebe S. 2006. *Burden of Intractable Epilepsy*. *Adv Neurol* 97 (2), S. 1–4.
68. Wilby J., Kainth A., Hawkins N. et al. 2005. *Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation*. *Health Technology Assessment* 9 (15), S. 1-157, iii-iv.
69. Wong S. S. L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. *J Med Libr Assoc (Journal of the Medical Library Association : JMLA)* 94 (4), S. 451–455.

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 ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-10 (Anhang): Suche nach RCT mit Perampanel in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.09.2017	
Zeitsegment	1980 bis 2017 Woche 39	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp epilepsy/ or exp generalized epilepsy/	178124
2	idiopathic generalized epilepsy.af.	1574
3	(primary generalized tonic-clonic or PGTC).af.	199
4	perampanel.af.	837
5	(E 2007 or E2007 or 380917-97-5 or fycompa).af.	669
6	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1380977
7	1 or 2 or 3	178170
8	4 or 5	909
9	6 and 7 and 8	248
10	remove duplicates from 9	246

¹⁸ 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.

Tabelle 4-11 (Anhang): Suche nach RCT mit Perampanel in Medline

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.09.2017	
Zeitsegment	1946 to present	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Epilepsy, Generalized/ or Epilepsy/ or exp Epilepsy, Tonic-Clonic/	81734
2	idiopathic generalized epilepsy.af.	898
3	(primary generalized tonic-clonic or PGTC).af.	126
4	perampanel.af.	273
5	(E 2007 or E2007 or 380917-97-5 or fycompa).af.	108
6	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	821561
7	1 or 2 or 3	81976
8	4 or 5	367
9	6 and 7 and 8	33
10	remove duplicates from 9	28

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.

Tabelle 4-12 (Anhang): Suche nach RCT mit Perampanel in Cochrane Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.09.2017	
Zeitsegment	August 2017	
Suchfilter	Keine Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Epilepsy/ or exp Epilepsy, Tonic-Clonic/ or exp Epilepsy, Generalized/	2145
2	idiopathic generalized epilepsy.af.	36
3	(primary generalized tonic-clonic or PGTC).af.	55
4	perampanel.af.	150
5	(E 2007 or E2007 or 380917-97-5 or fycompa).af.	5
6	1 or 2 or 3	2199
7	4 or 5	150
8	6 and 7	50
9	remove duplicates from 8	44

Tabelle 4-13 (Anhang): Suche nach RCT mit Perampanel in Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EMB Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.09.2017	
Zeitsegment	2005- 26. September 2017	
Suchfilter	Keine Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	epileps\$3.af.	459
2	idiopathic generalized epilepsy.af.	3
3	(primary generalized tonic-clonic or PGTC).af.	7
4	perampanel.af.	15
5	(E 2007 or E2007 or 380917-97-5 or fycompa).af.	11
6	1 or 2 or 3	459
7	4 or 5	16
8	6 and 7	15

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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](http://www.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

Tabelle 4-14 (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	28.09.2017
Suchstrategie	(perampanel OR fycompa OR e2007 OR e-2007 OR "e 2007" OR 380917-97-5) [ALL-FIELDS] AND epilepsy [ALL-FIELDS]
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?show_xprt=Y&xprt=%28+perampanel+OR+fycompa+OR+e2007+OR+e-2007+OR+%22e+2007%22+OR+380917-97-5+%29+%5bALL-FIELDS%5d+AND+epilepsy+%5bALL-FIELDS%5d#tableTop
Treffer	65

Tabelle 4-15 (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	29.09.2017
Suchstrategie	perampanel OR fycompa OR e2007 OR e-2007 OR 380917-97-5 OR "e 2007"
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=perampanel+OR+fycompa+OR+e2007+OR+e-2007+OR+380917-97-5+OR+%22e+2007%22
Treffer	22

Tabelle 4-16 (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	28.09.2017
Suchstrategie	epilepsy AND perampanel OR epilepsy and fycompa OR epilepsy AND e2007 OR epilepsy AND e-2007 OR epilepsy AND 380917-97-5 OR epilepsy AND e 2007
Link	-
Treffer	148 für 43 Studien

Tabelle 4-17 (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	28.09.2017
Suchstrategie	?Perampanel? [Textfelder] ODER ?Perampanel? [Title] ODER ?Perampanel? [active substance] ODER ?380917-97-5? [CAS-number] ODER ?e2007? [active substance] ODER ?Perampanel? [product name/code] ODER ?e-2007? [active substance] ODER ?Fycompa? [product name/code]
Link	-
Treffer	5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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

1. Rheims S. und Ryvlin P. 2014. *Pharmacotherapy for tonic–clonic seizures*. Expert opinion on pharmacotherapy 2014 (15:10), S. 1417–1426.
Ausschlussgrund: E3
2. Serratos, J. M. und Villanueva V. 2013. *Review Article Safety and tolerability of perampanel: a review of clinical trial data*. Acta Neurol Scand 2013 (127 Suppl. 197), S. 30–35.
Ausschlussgrund: E3

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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

Die Suche in den Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergaben sich insgesamt 135 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien bis auf die Studie 332 (E2007-G000-332/NCT01393743) (Abschnitt 4.3.1.1.3, Tabelle 4-3) ausgeschlossen. Diese Studie wurde in vier Studienregistereinträgen identifiziert (clinicaltrials.gov 2017; EU-CTR 0000; PharmNet.Bund 0000; WHO ICTRP 2015).

Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 131 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1. PharmNet.Bund 0000. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizure: 2007-006169-33*. E2007-G000-306. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 28.09.2017.
Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
2. PharmNet.Bund 0000. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures: 2007-006168-31*. E2007-G000-305. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 28.09.2017.
Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
3. PharmNet.Bund 0000. *A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo- Controlled Trial to Determine the Efficacy and Safety of Ganaxolone as Adjunctive Therapy for Adults with Drug-Resistant Partial-Onset Seizures Followed by Long-term Open-Label Treatment.: 2014-004363-21, NCT01963208*. 1042-0603. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 28.09.2017.
Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
4. PharmNet.Bund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Parallel-Group Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 Perampanel in*

Patients with Painful Diabetic Neuropathy (PDN): 2006-006488-22. E2007-G000-227. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

5. WHO ICTRP 2012. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures: EUCTR2007-006168-31-AT / E2007-G000-305.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006168-31-AT>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

6. WHO ICTRP 2012. *Estudio doble ciego, controlado con placebo, con aumento gradual de dosis, en grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad de E2007 (perampanel) administrado como terapia adyuvante en pacientes con crisis parciales refractarias A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizure: EUCTR2007-006169-33-ES / E2007-G000-306.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006169-33-ES>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

7. WHO ICTRP 2013. *Australian Cerebral Palsy Child: a prospective cohort study of motor development and brain structure in young children with cerebral palsy: ACTRN12612001269820.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001269820>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

8. WHO ICTRP 2014. *A study on the safety and effectiveness of study drug in reducing the number of seizures in subjects with epilepsy. The drug will be studied in young people aged from 12 to less than 18 years. It will assess if the drug has any effect on the ability to know, learn, perceive, recognize, remember, think and understand. Also, if it has effects on growth and development: EUCTR2010-018518-56-LV / E2007-G000-235.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018518-56-LV>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

9. WHO ICTRP 2014. *An Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-escalation, Parallel-Group Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial seizures: EUCTR2007-006170-28-CZ / E2007-G000-307.* Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006170-28-CZ>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

10. WHO ICTRP 2014. *Research study to investigate an additional treatment for patients with epilepsy: EUCTR2005-004293-24-SE / E2007-A001-207.* Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004293-24-SE>,
abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

11. WHO ICTRP 2015. *4-Year Open-Label Extension Phase of the Parallel-Group Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00368472 / E2007-A001-207*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368472>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

12. WHO ICTRP 2015. *A Global, Postmarketing Observational Safety Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Fycompa (Perampanel) as Add-on Therapy in Epilepsy Patients Aged Greater Than or Equal to 12 Years: NCT02033902 / E2007-G000-402*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033902>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt

13. WHO ICTRP 2015. *A Study to Demonstrate Bioequivalence Between 6 x 2 mg Tablets of Perampanel and a Single 12 mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects: NCT01240187 / E2007-E044-037*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01240187>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

14. WHO ICTRP 2015. *A Study to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interaction of Perampanel With Oral Contraceptives in Healthy Female Subjects: NCT01209858 / E2007-E044-029*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209858>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

15. WHO ICTRP 2015. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents: NCT01161524 / E2007-G000-235*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161524>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

16. WHO ICTRP 2015. *Controlled Randomized Stimulation Versus Resection (CoRaStiR): NCT00431457 / 2007/005*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00431457>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt

17. WHO ICTRP 2015. *Conversion to Monotherapy Study With Keppra XR for Partial Seizures: NCT00419094 / 2007-000897-21 / N01280*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00419094>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt

18. WHO ICTRP 2015. *E2007 Given as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00144690 / 2005-004199-18 / E2007-A001-206*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00144690>, abgerufen am: 28.09.2017.
- Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
19. WHO ICTRP 2015. *HEAD-to-head evaluation of the antiepileptic drugs, levetiracetam versus sulthiame in a German multicentre, double-blind, controlled trial in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes: ISRCTN97864911 / HEAD-STUDIE / NCT00471744*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN97864911>, abgerufen am: 28.09.2017.
- Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
20. WHO ICTRP 2015. *Long Term Follow-up Study With Keppra XR (Levetiracetam XR) for Partial Seizures: NCT00419393 / 2007-000899-17 / N01281*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00419393>, abgerufen am: 28.09.2017.
- Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt
21. WHO ICTRP 2015. *Management and delivery of special neurological rehab: ISRCTN06469947 / 7101*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN06469947>, abgerufen am: 28.09.2017.
- Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt
22. WHO ICTRP 2015. *Open-label Study of Levetiracetam Intravenous Infusion in Children (1 Month-4 Years Old) With Epilepsy: NCT00505934 / 2007-003517-13 / N01275*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00505934>, abgerufen am: 28.09.2017.
- Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
23. WHO ICTRP 2015. *Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Perampanel Oral Suspension on Seizure Frequency in Pediatric Subjects Maintained on One to Three Stable Antiepileptic Drugs: NCT01527006 / E2007-G000-232*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527006>, abgerufen am: 28.09.2017.
- Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
24. WHO ICTRP 2015. *Premenstrual Dysphoric Disorder and Antiepileptic Drugs: NCT00612235 / 2007-P-000357/2*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00612235>, abgerufen am: 28.09.2017.
- Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
25. WHO ICTRP 2015. *To Evaluate the Effect of Perampanel on Objective and Subjective Sleep in Subjects With Insomnia and Partial Onset Seizures: NCT02220972 / E2007-A001-408*. Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220972>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

26. WHO ICTRP 2015. *Trial to Assess Long-term Lacosamide (LCM) Monotherapy Use and Safety of LCM Monotherapy and Adjunctive Therapy for Partial-onset Seizures: NCT00530855 / 2007-005440-25 / SP0904*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00530855>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

27. WHO ICTRP 2015. *Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide Monotherapy for Partial-onset Seizures: NCT00520741 / 2007-005439-27 / SP0902*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00520741>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

28. WHO ICTRP 2016. *A study done to determine the concentration of the investigational drug, perampanel (E2007) (called, "Study Drug") in the child's blood over a period of time: EUCTR2013-005391-17-LV / E2007-G000-238*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005391-17-LV>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

29. WHO ICTRP 2016. *Effect of BGG492 on EEG in Patients With Photosensitive Epilepsy: NCT00784212 / 2007-005418-38 / CBGG492A2203*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00784212>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

30. WHO ICTRP 2016. *Retrospective Evaluation of Perampanel in a French Neurology and Epileptology Department (Hospices Civil de Lyon): NCT02876289 / 69HCL16_0556*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02876289>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

31. WHO ICTRP 2017. *Cognitive effects of adjunctive perampanel in patients with refractory epilepsy: an open-label, comparative study: JPRN-UMIN000025026*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025026>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

32. WHO ICTRP 2017. *Effectiveness and safety assessment of add-on therapy of perampanel for epilepsy patients: JPRN-UMIN000026880*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026880>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt

33. WHO ICTRP 2017. *Effects of Perampanel on Cognition and Electroencephalography in Patients With Epilepsy: NCT02900755 / 1602-107-742*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02900755>, abgerufen am: 28.09.2017.
- Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
34. WHO ICTRP 2017. *Evaluation of efficacy and safety of perampanel in post-operative glioma patients with epilepsy: JPRN-UMIN000026095*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026095>, abgerufen am: 28.09.2017.
- Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
35. WHO ICTRP 2017. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059329 / E2007-M081-502*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059329>, abgerufen am: 28.09.2017.
- Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
36. WHO ICTRP 2017. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adolescence Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059381 / E2007-M081-503*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059381>, abgerufen am: 28.09.2017.
- Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
37. WHO ICTRP 2017. *Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: NCT02427607 / E2007-J000-341*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427607>, abgerufen am: 28.09.2017.
- Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt
38. WHO ICTRP 2017. *Perampanel for the control of glioma associated seizures - efficacy and safety: ACTRN12617000078358*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000078358>, abgerufen am: 28.09.2017.
- Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
39. WHO ICTRP 2017. *Perampanel for the prevention of glioma associated seizures - efficacy and safety: ACTRN12617000073303*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000073303>, abgerufen am: 28.09.2017.
- Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
40. WHO ICTRP 2017. *Perampanel for Treatment of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study: NCT02727101 / maes 008*. Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02727101>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

41. WHO ICTRP 2017. *Pharmacokinetic Study With an Oral Suspension of Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Epilepsy: NCT02914314 / E2007-G000-238*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914314>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

42. WHO ICTRP 2017. *Post-Marketing Surveillance Study of Fycompa Film-coated Tablets in Korean Patients: NCT02722590 / E2007-M065-505*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722590>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt

43. WHO ICTRP 2017. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Perampanel Given as Monotherapy in Patients With Epilepsy: NCT02736162 / E2007-G000-504*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736162>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

44. WHO ICTRP 2017. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Fycompa in Routine Clinical Care of Patients With Epilepsy: NCT03208660 / E2007-G000-506*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208660>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

45. WHO ICTRP 2017. *The study being done to see if the Study Drug is safe, tolerable, and can help control seizure in children with epilepsy who are aged 4 to less than 12 years of age and who are already taking seizure medications. The study will also look at pharmacokinetics, which is used to find out the concentration of perampanel in your child's blood over a period of time: EUCTR2014-002167-16-HU / E2007-G000-311*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002167-16-HU>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

46. WHO ICTRP 2017. *Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Perampanel Added to Monotherapy in Participants With Partial Onset Seizures: NCT02726074 / E2007-M065-412*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726074>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

47. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A 48-month open label multi-centered extension study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of E2007 in patients with Parkinson's disease with "wearing off" motor fluctuations: 2004-000361-35. E2007-E044-205*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-000361-35+>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

48. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation, Parallel Group Study of E2007 given as Adjunctive Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures: 2005-004199-18*. E2007-A001-206. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-004199-18+>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

49. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures: 2007-006168-31*. E2007-G000-305. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-006168-31>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

50. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures: 2007-006191-11*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-006191-11+>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

51. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial With an Open-Label Extension Phase of Perampanel as Adjunctive Treatment in Subjects at Least 2 years of Age With Inadequately Control: 2014-002321-35*. E2007-G000-338. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002321-35+>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

52. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 in Patients with Painful Diabetic Neuropathy: 2006-006488-22*. E2007-G000-227. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006488-22>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

53. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Determine the Efficacy and Safety of Ganaxolone as Adjunctive Therapy for Adults with Drug-Resistant Partial-Onset Seizures: 2014-004363-21*. 1042-0603. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004363-21>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

54. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A Multi-Center, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of E2007 (Perampanel) in Patients with Painful Diabetic Neuropathy (PDN): 2007-005495-13*. E2007-G000-228. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005495-13+>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

55. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo- and Entacaponecontrolled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients: 2006-002937-20*. E2007-G000-309. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-002937-20+>, abgerufen am: 05.10.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

56. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A Multi-centre, Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of E2007 as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Subjects: 2007-000801-30*. E2007-G000-318. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-000801-30>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

57. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A Multi-centre, Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of E2007 as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients: 2006-002339-26*. E2007-G000-303. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-002339-26+>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

58. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients: 2005-004314-33*. E2007-E044-301. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-004314-33+>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

59. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability: 2010-018518-56*. E2007-G000-235. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-018518-56>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

60. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Explore the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients with Refractory Partial Seizures: 2006-003702-26*. E2007-G000-208. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-003702-26+>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

61. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *An Open-Label, Multicenter Study with an Extension Phase to Evaluate the Safety, Tolerability, and Exposure-Efficacy Relationship of Perampanel Oral Suspension when Administered as an Adjunctive Therapy: 2014-002167-16*. E2007-G000-311. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002167-16+>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt

62. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *An Open-label Extension Phase of the Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation, Parallel-group Study of E2007 (perampanel) as an Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures: 2005-004293-24*. E2007-A001-207. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-004293-24+>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

63. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *An Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-escalation, Parallel-Group Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy: 2007-006170-28*. E2007-G000-307. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-006170-28>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt

64. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: 2016-004945-10*. E2007-J000-341. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004945-10+>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt

65. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *An Open-label Pilot Study With an Extension Phase to Evaluate the Pharmacokinetics, and to Generate Preliminary Safety, Tolerability, and Efficacy of Perampanel (E2007) Oral Suspension: 2011-001105-28*. E2007-G000-232. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001105-28>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

66. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *An Open-Label Study With an Extension Phase to Evaluate the Pharmacokinetics of Perampanel (E2007) Oral Suspension When Given as an Adjunctive Therapy in Subjects From 1 Month to Less Than 24 Months: 2013-005391-17*. E2007-G000-238. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-005391-17+>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

67. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *Estudio doble ciego, controlado con placebo, con aumento gradual de dosis, en grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad de E2007 (perampanel) administrado como terapia adyuvante: 2007-006169-33*. E2007-G000-306. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-006169-33+>, abgerufen am: 29.09.2017.

Ausschlussgrund: E5 nicht erfüllt

68. clinicaltrials.gov 2009. *On Label, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Preoperative Finasteride in Patients Undergoing Transurethral Resection of the Prostate (TURP): NCT00564460 / E-2007*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564460>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

69. clinicaltrials.gov 2009. *Retrospective Study of Positive Biopsy Specimens on Patients Undergoing a Prostatectomy: NCT00513721 / E2007-087*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513721>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

70. clinicaltrials.gov 2012. *A Study in Healthy Subjects to Determine the Effects When Alcohol is Administered With Perampanel: NCT01531920 / E2007-E044-030*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531920>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

71. clinicaltrials.gov 2012. *Demonstrate Bioequivalence Between 3 x 2-mg Tablets of Perampanel and a Single 6-mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects: NCT01396577 / E2007-A001-039*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396577>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

72. clinicaltrials.gov 2012. *Demonstrate Bioequivalence Between 6 x 2-mg Tablets of Perampanel and a Single 12-mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects: NCT01396590 / E2007-A001-040*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396590>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

73. clinicaltrials.gov 2012. *Outcomes Comparison of Robotic, Retropubic, and Perineal Prostatectomy: NCT00442000 / E2007-024*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00442000>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

74. clinicaltrials.gov 2013. *A Study of E2007 In Patients With Parkinson's Disease: NCT00427011 / E2007-A001-220*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427011>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

75. clinicaltrials.gov 2013. *A Study to Demonstrate Bioequivalence Between 6 x 2 mg Tablets of Perampanel and a Single 12 mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects: NCT01240187 / E2007-E044-037*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240187>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

76. clinicaltrials.gov 2013. *A Study to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interaction of Perampanel With Oral Contraceptives in Healthy Female Subjects: NCT01209858 / E2007-E044-029*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209858>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

77. clinicaltrials.gov 2013. *An add-on Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures Uncontrolled With Other Anti-epileptic Drugs (AEDs): NCT00849212 / E2007-J081-231*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849212>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

78. clinicaltrials.gov 2013. *Dose-Tolerability Titration Study to Evaluate The Efficacy And Safety Of Perampanel (E2007) In Patients With Post-Herpetic Neuralgia (PHN): NCT00592774 / E2007-A001-218*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592774>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

79. clinicaltrials.gov 2013. *Efficacy, Safety, and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients With Motor Fluctuations: NCT00368108 / E2007-A001-302*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368108>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

80. clinicaltrials.gov 2013. *The Effect Of E2007 On Pharmacodynamic Responses To Levodopa Among Patients With Parkinson's Disease Who Experience Dyskinesia And Motor Fluctuations: NCT00451633 / E2007-E044-213*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451633>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

81. clinicaltrials.gov 2014. *A Global, Postmarketing Observational Safety Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Fycompa (Perampanel) as Add-on Therapy in Epilepsy Patients Aged Greater Than or Equal to 12 Years: NCT02033902 / E2007-G000-402*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033902>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt

82. clinicaltrials.gov 2014. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of E2007 in Parkinson's Disease Patients With "Wearing Off" Motor Fluctuations and "On" Period Dyskinesias: NCT01172379 / E2007-E044-204*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172379>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

83. clinicaltrials.gov 2014. *A Study of E2007 as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients With Motor Fluctuations: NCT00360412 / E2007-G000-303 2006-002339-26*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360412>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

84. clinicaltrials.gov 2014. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents: NCT01161524 / E2007-G000-235*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161524>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

85. clinicaltrials.gov 2014. *An Evaluation of the Efficacy and Safety of E2007 in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: NCT00505284 / E2007-G000-227 2006-006488-22*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00505284>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

86. clinicaltrials.gov 2014. *Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients With Motor Fluctuations: NCT00360308 / E2007-G000-309 2006-002937-20*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360308>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

87. clinicaltrials.gov 2014. *Exploring the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00416195 / E2007-G000-208 2006-003702-26*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416195>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

88. clinicaltrials.gov 2014. *Long-Term Safety, Tolerability and Efficacy in Perampanel Treated Parkinson's Disease Patients With Motor Fluctuations: NCT01634360 / E2007-E044-205 2004-000361-35*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634360>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

89. clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Tolerability of Perampanel in Cervical Dystonia: NCT02131467 / SAFE-PER-CD*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131467>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

90. clinicaltrials.gov 2014. *To Evaluate The Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures: NCT00699582 / E2007-G000-305 2007-006168-31*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699582>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

91. clinicaltrials.gov 2015. *4-Year Open-Label Extension Phase of the Parallel-Group Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00368472 / E2007-A001-207*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368472>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

92. clinicaltrials.gov 2015. *A Multiple Dose Pharmacokinetic Study of Perampanel in Korean Healthy Subjects: NCT02020486 / E2007-K082-047*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020486>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

93. clinicaltrials.gov 2015. *A Study to Demonstrate Bioequivalence Between a 12-mg Dose of an Oral Suspension Formulation of Perampanel and a 12-mg Tablet Formulation of Perampanel Under Fasted and Fed Conditions in Healthy Subjects: NCT02279485 / E2007-A001-048*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279485>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

94. clinicaltrials.gov 2015. *A Study to Explore the Safety And Tolerability of Doses of E2007 Up to a Maximum of 8 mg In Patients With Parkinson's Disease Who Experience End-of-Dose Wearing Off Motor Fluctuations: NCT00165789 / E2007-A001-214*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165789>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

95. clinicaltrials.gov 2015. *An Open-Label, Single-Dose Study to Determine the Metabolism and Elimination of ¹⁴C-Perampanel in Healthy Male Subjects: NCT02116907 / E2007-A001-049 2010-018518-56*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116907>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

96. clinicaltrials.gov 2015. *E2007 Given as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00144690 / E2007-A001-206 2005-004199-18*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144690>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

97. clinicaltrials.gov 2015. *Efficacy and Safety Study of E2007 in Migraine Prophylaxis: NCT00154063 / E2007-A001-210*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00154063>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

98. clinicaltrials.gov 2015. *Evaluating E2007 (Perampanel) in Patients With Painful Diabetic Neuropathy (PDN) or Post-Herpetic Neuralgia (PHN): NCT00592904 / E2007-G000-228 2007-005495-13*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592904>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

99. clinicaltrials.gov 2015. *Evaluating Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures: NCT00700310 / E2007-G000-306 2007-006169-33*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00700310>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

100. clinicaltrials.gov 2015. *Evaluating the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures: NCT00699972 / E2007-G000-304*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699972>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

101. clinicaltrials.gov 2015. *Evaluation of the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Perampanel (E2007) as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Subjects With Motor Fluctuations: NCT00505622 / E2007-G000-318 2007-000801-30*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00505622>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

102. clinicaltrials.gov 2015. *The Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients With Motor Fluctuations: NCT00286897 / E2007-*

E044-301 2005-004314-33. Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00286897>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

103. clinicaltrials.gov 2015. *To Evaluate the Effect of Perampanel on Objective and Subjective Sleep in Subjects With Insomnia and Partial Onset Seizures: NCT02220972 / E2007-A001-408*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220972>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

104. clinicaltrials.gov 2016. *An Efficacy/Safety Study of Perampanel for Reducing Essential Tremor: NCT02668146 / 0042*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668146>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

105. clinicaltrials.gov 2016. *Effects of Perampanel on Cognition and Electroencephalography in Patients With Epilepsy: NCT02900755 / 1602-107-742*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900755>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

106. clinicaltrials.gov 2016. *Evaluation of the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures: NCT00735397 / E2007-G000-307*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735397>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

107. clinicaltrials.gov 2016. *Fycompa in Subjects With Small Fiber Neuropathy (SFN): NCT02511873 / FYCOMPA*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511873>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

108. clinicaltrials.gov 2016. *Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatrics With Partial Onset Seizures or Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: NCT02849626 / E2007-G000-311*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849626>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

109. clinicaltrials.gov 2016. *Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Perampanel Oral Suspension on Seizure Frequency in Pediatric Subjects Maintained on One to Three Stable Antiepileptic Drugs: NCT01527006 / E2007-G000-232*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527006>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

110. clinicaltrials.gov 2016. *Retrospective Evaluation of Perampanel in a French Neurology and Epileptology Department (Hospices Civil de Lyon): NCT02876289 / 69HCL16_0556*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876289>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

111. clinicaltrials.gov 2017. *A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Fycompa in Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): NCT03020797 / Eisai-01*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020797>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

112. clinicaltrials.gov 2017. *A Long-term Extension Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures Uncontrolled With Other Anti-Epileptic Drugs (AEDs): NCT00903786 / E2007-J081-233*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903786>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt

113. clinicaltrials.gov 2017. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial-onset Seizures: NCT01618695 / E2007-J000-335*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618695>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt

114. clinicaltrials.gov 2017. *An Extended Access Program for Perampanel: NCT01871233 / E2007-G000-401*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871233>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt

115. clinicaltrials.gov 2017. *Assessment of Perampanel (E2007) on Synaptic Dopamine in Mild-moderate PD Patients: A Pilot Study With [¹²³I]-IBZM SPECT: NCT00566462 / E2007-A001-226*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00566462>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

116. clinicaltrials.gov 2017. *Extended Access Program for Subjects Completing Perampanel Study E2007-G000-332: NCT02307578 / E2007-G000-409*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307578>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt

117. clinicaltrials.gov 2017. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adolescence Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059381 / E2007-M081-503*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059381>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

118. clinicaltrials.gov 2017. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059329 / E2007-M081-502*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059329>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

119. clinicaltrials.gov 2017. *Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: NCT02427607 / E2007-J000-341*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427607>, abgerufen am: 28.09.2017.
Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt
120. clinicaltrials.gov 2017. *Perampanel for Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): NCT03019419 / A2016-J000-001*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019419>, abgerufen am: 28.09.2017.
Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
121. clinicaltrials.gov 2017. *Perampanel for Treatment of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study: NCT02727101 / maes 008*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727101>, abgerufen am: 28.09.2017.
Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
122. clinicaltrials.gov 2017. *Perampanel in Seizure Patients With Primary Glial Brain Tumors: NCT02363933 / Pro00055609*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363933>, abgerufen am: 28.09.2017.
Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
123. clinicaltrials.gov 2017. *Pharmacokinetic Study With an Oral Suspension of Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Epilepsy: NCT02914314 / E2007-G000-238*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914314>, abgerufen am: 28.09.2017.
Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
124. clinicaltrials.gov 2017. *Post-Marketing Surveillance Study of Fycompa Film-coated Tablets in Korean Patients: NCT02722590 / E2007-M065-505*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722590>, abgerufen am: 28.09.2017.
Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt
125. clinicaltrials.gov 2017. *Rapid Determination Of The Clinical Utility Of Perampanel For The Treatment Of Alcohol Dependence: NCT02120365 / 1407014397*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120365>, abgerufen am: 28.09.2017.
Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
126. clinicaltrials.gov 2017. *Study for Verification of Efficacy and Safety for Perampanel Monotherapy in Untreated Patients With Partial Onset Seizures (Including Secondly Generalized Seizures): NCT03201900 / E2007-J000-342*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201900>, abgerufen am: 28.09.2017.
Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt
127. clinicaltrials.gov 2017. *Study of Perampanel as Adjunctive Treatment for Inadequately Controlled Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: NCT02834793 / E2007-G000-338*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834793>, abgerufen am: 28.09.2017.
Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

128. clinicaltrials.gov 2017. *Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel as Monotherapy or First Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures With or Without Secondarily Generalized Seizures or With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures: NCT03288129 / E2007-G000-410 2017-001180-20*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288129>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

129. clinicaltrials.gov 2017. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Perampanel Given as Monotherapy in Patients With Epilepsy: NCT02736162 / E2007-G000-504*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736162>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

130. clinicaltrials.gov 2017. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Fycompa in Routine Clinical Care of Patients With Epilepsy: NCT03208660 / E2007-G000-506*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208660>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

131. clinicaltrials.gov 2017. *Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Perampanel Added to Monotherapy in Participants With Partial Onset Seizures: NCT02726074 / E2007-M065-412*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726074>, abgerufen am: 28.09.2017.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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 4-125 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 4-125 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 332

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war der Nachweis der Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie, im Vergleich zu Placebo, bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Weiter Studienziele waren zum einen die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit bei Epilepsiepatienten mit unzureichend kontrollierten tonisch-klonischen Anfällen, das Erreichen von Anfallsfreiheit für tonisch-klonische Anfälle und zum anderen die Untersuchung der Wirksamkeit von Perampanel, im Vergleich zu Placebo, bei Epilepsiepatienten mit anderen Subtypen primär generalisierter Anfälle (Myoklonien, Absenzen und alle Anfälle).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen. Die Studie umschließt zwei Phasen: Prärandomisierungs-Phase und Randomisierungs-Phase. Die Randomisierungs-Phase war in eine Titrations-Phase, eine Erhaltungs-Phase und eine Nachbeobachtungs-Phase unterteilt. Zuteilungsverhältnis: 1:1 für die Behandlung mit Perampanel bis zu 8mg täglich und Placebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab drei Änderungen auf globaler Ebene. Amendment 01 (27. Oct 2011) <ul style="list-style-type: none"> • Klärung der Altersgrenze (für die Zulassung) auf Anfrage der Gesundheitsbehörden, um den Einschluss von jugendlichen Epilepsiepatienten verschieben, bis die Sicherheitsdaten der laufenden pädiatrischen Studie verfügbar sind. • Das Vorhandensein einer aktiven hepatischen Erkrankung wurde auf Anfrage der

		<p>Gesundheitsbehörden den Ausschlusskriterien hinzugefügt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Umstellungsphase wurde verlängert, um eine mögliche Entblindung zu verhindern. • Die Anzahl der für den Einschluss notwendigen primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle während der bis zu achtwöchigen Baseline-Phase wurde angehoben (von ≥ 2 auf ≥ 3). • Auf Verlangen der Gesundheitsbehörden erfolgte die Aufnahme zusätzlicher nicht erlaubter Medikamente in die Ausschlusskriterien <p>Amendment 02 (12. Apr 2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studiendauer wurde um 52 Wochen verlängert um Studienteilnehmern die Möglichkeit zu geben, weiterhin Perampanel zu beziehen, wenn sie von der Studienmedikation profitierten. • Die vertragliche Zusicherung einer ununterbrochenen Behandlung der Epilepsiepatienten, die von Perampanel profitieren bis Perampanel kommerziell verfügbar ist • Erhöhung der maximalen Anzahl von Begleitantiepileptika auf drei, um die Rückmeldung von Meinungsbildnern bezüglich der Zielpopulation abzubilden. • Ausschluss von Epilepsiepatienten ≥ 65 Jahre für Indien auf Anfrage des Drug Controller General of India. • Erhöhung der Anzahl an Zentren auf 95, um ein zeitgerechtes Erreichen des Rekrutierungsziels zu gewährleisten. • Hinzufügung des QOLIE-31-P und eines Fragebogens zur Healthcare Resource Utilization um nachweisen zu können, dass die Verbesserung der Anfallshäufigkeit einen Einfluss auf die Lebensqualität der Epilepsiepatienten haben kann, einschließlich der Anzahl der Krankenhausaufenthalte. <p>Amendment 03 (15. Nov 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studiendauer der offenen Anschluss-Phase Teil B wurde um 52 Wochen verlängert um Studienteilnehmern die Möglichkeit zu geben, weiterhin Perampanel zu beziehen, wenn sie von der Studienmedikation profitierten. • Spezifizierung einer Visite bei Beendigung der Behandlung für Epilepsiepatienten, die mindestens 52 Wochen Behandlung in der offenen Anschluss-Phase hatten . • Die Zusicherung einer ununterbrochenen Behandlung der Epilepsiepatienten die von Perampanel profitieren durch vertraglich vereinbarte Behandlung bis Perampanel kommerziell verfügbar ist (offene Anschlussstudie)
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Hinzufügen von Entscheidungsmöglichkeiten für Epilepsiepatienten, die nach Abschluss der Anschluss-Phase Teil A weiterhin an der Studie teilnehmen wollen. Insgesamt 52 Wochen unter Perampanel mussten erreicht sein, bevor eine Anschlussbehandlung initiiert werden konnte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter (in Deutschland 18 Jahre oder älter; in Indien durften die Patienten zusätzlich das 65. Lebensjahr nicht überschritten haben) Diagnostizierte Epilepsie mit PGTK Anfällen bei einer idiopathisch generalisierten Epilepsie (mit und ohne andere Unterformen primär generalisierter Anfälle). Das Vorhandensein von ≥ 3 PGTK Anfällen während der achtwöchigen Prärandomisierungs-Phase. Das Vorliegen eines Elektroenzephalogramms (EEG) innerhalb der letzten 5 Jahre, das Merkmale für das Vorhandensein einer primär generalisierten Epilepsie aufzeigt. Andere, gleichzeitig vorliegende Anomalien mussten durch eine adäquate medizinische Vorgeschichte abgeklärt sein. Im Falle eines normalen EEG wurde das EEG wiederholt. War das wiederholte EEG ebenfalls hinsichtlich PGTK unauffällig, war das Vorhandensein von Myoklonien, typischen Absencen oder eines Verwandten ersten Grades mit PGTK-Anfällen eine Voraussetzung. Im Falle eines wiederholten EEG mit Anomalien, die für das Vorhandensein von PGTK Anfällen sprachen, war keine weitere Untersuchung notwendig und der Patient konnte eingeschlossen werden. Patienten, die mit einem, zwei oder maximal drei AEDs für wenigstens 30 Tage vor der Baseline-Phase behandelt wurden. Nur eines dieser Medikamente durfte eine Enzym-induzierende Substanz sein (Carbamazepin, Oxcarbazepin oder Phenytoin). Ein Vagusnerv-Stimulator war erlaubt, wenn er ≥ 5 Monate vor Visite 1 implantiert worden war. Die Parameter des Stimulators konnten für 30 Tage vor der ersten Visite und darauf folgend im Studienverlauf nicht verändert werden. Eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) innerhalb der

		<p>letzten zehn Jahre, die eine progressive Erkrankung als Ursache für die Epilepsie ausschloss.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine ketogene Diät war erlaubt, wenn diese wenigstens 5 Wochen vor Randomisierung begonnen worden war. • Alle Frauen mussten einen negativen Befund für die β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropin oder einen negativen Schwangerschaftstest im Urin bei Screening und Baseline aufweisen. Einverständnis der gebärfähigen Frauen, eine medizinisch akzeptierte Methode der Kontrazeption zu verwenden, beginnend mit Visite 1, während der gesamten Studiendauer und für 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation. Nicht-gebärfähige Frauen, dies umfasst postmenopausale Frauen, chirurgisch sterilisierte Frauen und Frauen, die nachgewiesen steril sind, wurden von diesen Auflagen ausgenommen. Alle gebärfähigen Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva verwenden, mussten auf eine stabile Dosierung mit dem hormonellen Kontrazeptivum wenigstens 12 Wochen vor der ersten Dosis Perampanel eingestellt worden sein und mussten das hormonelle Kontrazeptivum über die ganze Studiendauer und bis 30 Tage nach Studienabschluss nehmen. • Vorliegende Einverständniserklärung. • Patient war zuverlässig und willens, sich an alle Aspekte des Protokolls zu halten. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer Studie mit Anwendung eines Entwicklungspräparates innerhalb 30 Tagen vor Visite 1 oder innerhalb von etwa fünf Halbwertszeiten der dort untersuchten Substanz, je nachdem, welcher Zeitraum länger war • Schwangerschaft, Stillzeit • Teilnahme an früheren Perampanel-Studien • Vorliegen eines Status epilepticus innerhalb von etwa 12 Monaten vor Visite 1 • Eine Häufung von Anfällen (Anfallscluster), innerhalb derer einzelne Anfälle nicht mehr gezählt werden konnten • Psychogene Anfälle in der Vorgeschichte • Das Vorhandensein von suizidalen Gedanken und Handlungen, mit oder ohne Planung, innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten vor Visite 2 • Hinweis auf klinisch relevante Erkrankungen (z. B. kardiale, respiratorische, gastrointestinale oder Nieren-Erkrankungen), die nach Ansicht des Studienarztes / der Studienärzte die Sicherheit der Patienten oder den Studienablauf hätten gefährden können
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Eine gleichzeitige Diagnose für fokale Anfälle • Das Vorliegen einer progressiven Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) • Vorliegende oder frühere Diagnose eines Lennox-Gastaut-Syndroms • Vorliegen einer Drogen- oder Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte während ungefähr der letzten zwei Jahre • Vorliegen bekannter multipler Allergien gegen Arzneimittel oder einer schwerwiegenden Reaktion nach Einnahme eines AED / von AEDs, einschließlich dermatologischen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom), hämatologischen oder organtoxischen Reaktionen • Wenn Felbamat bereits in Zusatztherapie eingenommen wurde, musste dies seit mindestens zwei Jahren der Fall sein und in stabiler Dosierung seit mindestens zwei Monaten (oder nicht weniger als 49 Tagen) vor Visite 1 eingesetzt worden sein. Bei diesen Patienten durfte unter Felbamat kein Leberfunktionstest über dem Dreifachen des ULN, keine Anzahl weißer Blutkörperchen $\leq 2.500/\mu\text{l}$ ($2,5^9/l$), keine Thrombozytenzahl unter $100.000/\text{mm}^3$ und kein anderes Anzeichen einer Leberfunktions- oder Knochenmarksstörung aufgetreten sein. • Bei früherer Einnahme musste Vigabatrin etwa fünf Monate vor Visite 1 abgesetzt worden sein, außerdem durften keine durch Vigabatrin verursachten klinisch signifikanten perimetrisch nachweisbaren Gesichtsfelddefekte aufgetreten sein. • Die gleichzeitige Einnahme (innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1) von Cytochrom P450 (CYP)3A - induzierenden Substanzen, mit Ausnahme von Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin. Dies umfasst folgende Substanzen, ist aber nicht auf diese beschränkt: Rifampicin, Toglitzon, Johanniskraut, Efavirenz, Nevirapin; Glucocortikoide (außer zur topischen Anwendung), Modafinil, Pioglitazon und Rifabutin. • Gleichzeitige Einnahme von Barbituraten (mit Ausnahme zur Behandlung von Anfällen) innerhalb von 30 Tage vor Visite 1 • Bei intermittierendem, notfallmäßigem Gebrauch von Benzodiazepinen (eine oder zwei Dosen über eine Periode von 24 Stunden wurden als einmaliger Gebrauch angesehen), zwei oder mehr Einnahmen innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1 • HIV positiv • Aktive Hepatitis (A, B oder C) nachgewiesen durch einen positiven Serumspiegel. • Hinweis auf eine relevante akute Lebererkrankung. Stabile Erhöhungen der Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Aminotransferase (AST) aufgrund der Medikation während der Studie waren erlaubt, wenn sie das Dreifache der Obergrenze der normalen Werte (engl. Upper Limit of Normal, ULN) nicht überschritten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Jacqueline A. French MD, New York NY, USA; 95 Untersuchungszentren in 16 Ländern (Österreich, Australien, China, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Indien, Israel, Japan, Lettland, Litauen, Polen, Serbien, Südkorea und den USA).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie bestand aus den 2 Phasen der Kernstudie mit einer offenen Anschlussstudie.</p> <p>-Prärandomisierungs-Phase: Dauer: Bis zu 12 Wochen</p> <p>Die Prärandomisierungs-Phase teilte sich in zwei Phasen, in denen die Patienten auf ihre Studieneignung untersucht wurden: Eine bis zu vierwöchige Screening-Phase und eine vier- oder achtwöchige Baseline-Phase. Die Dauer der Baseline-Phase war abhängig von der Sorgfältigkeit der Anfalls-Aufzeichnungen während der Screening-Phase. Die Screening-Phase begann mit Visite 1. Patienten waren geeignet, sofern bei ihnen die klinische Diagnose „PGTK-Anfälle“ (mit oder ohne Unterformen primär generalisierter Anfälle) diagnostiziert war. Patienten, welche alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien zur Visite 1 zeigten, wurde ein Tagebuch ausgeteilt, um die Anfallshäufigkeit und den Anfallstyp festzuhalten. Das Tagebuch sollte täglich vom Patienten oder einem Beauftragten ausgefüllt werden. Patienten mussten das Anfallstagebuch mindestens acht Wochen vor der Randomisierung lückenlos führen. Geeignet für die Randomisierung waren Patienten, welche mindestens drei PGTK-Anfälle während der Baseline-Phase in ihrem Anfallstagebuch notiert hatten. Zudem erhielten geeignete Patienten eine stabile Dosis eines oder maximal drei zugelassener AEDs für minimal 30 Tage vor der Baseline. Nur ein AED durfte eine Enzym-induzierende Substanz sein (z.B. Carbamazepin, Oxcarbazepine oder Phenytoin).</p> <p>-Randomisierungs-Phase: Dauer: Bis zu 21 Wochen</p> <p>Randomisierte Zuteilung der Patienten zu einer von zwei Behandlungsgruppen nach einem 1:1 Schema:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perampanel (2 bis 8mg/Tag) - Placebo <p>Die Randomisierungs-Phase unterteilte sich in drei Phasen: Eine vierwöchige Titration-Phase, eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase und eine vierwöchige Nachbeobachtungs-Phase. Die Nachbeobachtungs-Phase</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bestand nur für Patienten, welche nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen.</p> <p>Dosierung zum Start der Titrations-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perampanel: fünf Placebo-Tabletten plus eine Perampanel 2mg-Tablette • Placebo: sechs Placebo-Tabletten <p>Während der vierwöchigen Titrations-Phase wurde die Dosis von Perampanel in der Perampanel-Gruppe in 2mg Schritten pro Woche gesteigert. Dazu wurde jede Woche eine Placebo-Tablette gegen eine Tablette mit 2mg Perampanel ausgetauscht, bis die Zieldosis von 8mg/Tag oder die höchste tolerierte Dosis erreicht wurde. Die Visiten vier und fünf waren für die Titrations-Phase geplant.</p> <p>In der 13-wöchigen Erhaltungs-Phase wurde durchgehend die Dosis gegeben, die am Ende der Titrations-Phase erreicht wurde. Die Visiten sechs, sieben und acht waren für die Erhaltungs-Phase geplant. Im Falle einer inadäquaten Anfallkontrolle bei Patienten, welche noch nicht die maximal mögliche Therapie von 8mg/Tag Perampanel erhielten, war eine Dosiserhöhung von 2mg möglich. Bei Auftreten von untolerierbaren UE konnte die Dosierung nach Ermessen des Studienarztes um 2mg zurückgestuft werden. Eine Hoch- oder Rücktitrierung von mehr als 2mg war in dieser Phase nicht erlaubt, außer es bestand ein signifikanter medizinischer Grund und es lag eine Einwilligung vom Medical Monitor vor.</p> <p>Die maximale Dosis in der Randomisierungs-Phase betrug 8mg/Tag.</p> <p>Nach der Randomisierungs-Phase konnten Patienten an der offenen Anschlussstudie teilnehmen. Patienten, welche nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, setzten die Studie mit der Follow-up-Phase fort.</p> <p>Nach der vierwöchigen Nachbeobachtungs-Phase erschienen Patienten, die die Kernstudie regulär beendet hatten oder frühzeitig aus dieser ausgeschieden waren, jedoch nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, zu einer abschließenden Visite. In dieser erhielten die Patienten alle End of Study (EOS)-Maßnahmen.</p> <p>-Offene Anschlussstudie: Die Ergebnisse der offenen Anschlussstudie werden in einem separaten Report beschrieben.</p> <p>Einnahme der Studienmedikation: Perampanel wurde in Form von Tabletten zu 2mg verabreicht, die Placebo-Tabletten wiesen ein identisches Aussehen auf. Alle Tabletten wurden einmal täglich abends vor dem Zubettgehen mit Nahrung eingenommen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <p>Die Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von PGTK-Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) wurde über die Häufigkeit der Anfälle in der Erhaltungs-Phase im FAS im Vergleich zur Baseline ermittelt. Die Responder-Rate war das primäre Zielkriterium für die EU-Zulassung und das oberste sekundäre Zielkriterium bei anderen Zulassungen. Die Anzahl der Anfälle wurde wiederum den Patiententagebüchern entnommen.</p> <p>Alle Patienten oder deren Betreuer mussten während der gesamten Studiendauer täglich in einem Patiententagebuch die Zahl und den Typ der aufgetretenen Anfälle dokumentieren. Die Patienten wurden von Fachpersonal in die Notation eingewiesen und die korrekte Führung des Tagebuchs wurde kontrolliert. Bei jeder geplanten und ungeplanten Visite und bei einer Visite in Zusammenhang mit einem Studienabbruch mussten die Tagebücher mitgebracht werden. Um eine korrekte Klassifizierung der Anfälle zu gewährleisten, wurden zu Visite zwei und drei die Tagebücher zusammen mit dem Patienten durchgeschaut. Geschultes Studienpersonal war dafür verantwortlich, gewonnene Informationen in das eCRF (electronic case record form) zu übertragen.</p> <p>Prozentuale Veränderung der PGTK-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Dieses Zielkriterium war in der EU-Zulassung das oberste sekundäre Zielkriterium. Der Endpunkt wurde auf Basis des FAS in der Titrations- und Erhaltungs-Phase ermittelt. Der Ausgangswert wurde definiert als Häufigkeit der Anfälle pro 28 Tage basierend auf den Tagebucheinträgen während der Prärandomisierungs-Phase.</p> <p>Weitere Zielkriterien:</p> <p>Die sekundären Zielkriterien basierten auf den folgenden Variablen in Bezug auf Anfallshäufigkeit aller Anfallstypen und primär generalisierter Unterformen (Absencen, Myoklonien):</p> <p>Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage im relativen Vergleich zum Ausgangswert. Der Endpunkt wurde anhand des FAS in der Titrations- und</p>

		<p>Erhaltungs-Phase analysiert. Die Anfallshäufigkeit wurde den Patiententagebüchern entnommen.</p> <p>50% Responder-Rate pro 28 Tage im Vergleich zum Ausgangswert. Der Endpunkt wurde anhand des FAS in der Erhaltungs-Phase analysiert.</p> <p>Dauer von der ersten Dosis bis zum bis zum <i>n</i>ten PGTK Anfall, bei <i>n</i>= Baseline Anfallshäufigkeit pro 28 Tage plus 1</p> <p>Anzahl und Anteil anfallsfreier Patienten (PGTK-Anfälle und alle Anfallstypen) während der Erhaltungs-Phase für das FAS und für Patienten, welche die Kernstudie beendet haben</p> <p>Kategorisierte prozentuale Veränderung der PGTK-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage während der Erhaltungs-Phase</p> <p>CGI-C Unterschied in den Behandlungsgruppen zur siebten Visite</p> <p>Absolute und prozentuale Veränderung der Baseline-Werte folgender QOLIE-31-P-Skalen: Energie / Müdigkeit, Gefühlszustand (Stimmung), Tägliche Aktivitäten, Geistige Aktivität, Auswirkung des Medikaments, Sorge wegen der Anfälle, Lebensqualität insgesamt, Belastung (Distress), QOLIE-31-P Gesamtscore</p> <p>Akkumulierte Zahl der Patienten jeder Visite mit jedem Healthcare Resource Utilization Visiten-Typ und die Zahl jedes Visitationstyps pro 28 Tage gemittelt über alle Visiten seit Baseline</p> <p>Verträglichkeitsendpunkte:</p> <p>Erfassung behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse</p> <p>Messung der Laborparameter im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Messung der Vitalparameter und des Gewichts</p> <p>Abfragung der Häufigkeit von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten; Erfassung von Veränderungen der Antworten in den Abbruch-Fragebögen</p> <p>Aufzeichnung der Häufigkeit eines frühzeitigen Abbruchs</p> <p>Pharmakokinetik:</p> <p>Messung der Plasma-Konzentration von Perampanel bei jeder Visite</p> <p>Pharmakokinetische Untersuchung:</p> <p>Die Teilnahme an der pharmakokinetischen Untersuchung beschränkte sich auf Studienorte mit adäquat geschultem Personal und geeignetem Untersuchungsmaterial. Eine Blutprobe (6ml) wurde von jedem Patienten bei Visite sechs, sieben und acht oder zum Zeitpunkt eines früheren Ausscheidens entnommen. Die Proben wurden zentrifugiert und die Perampanel-</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Konzentration mittels zuvor validierter Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie bestimmt (LC-MS/MS).</p> <p>Eine Blutprobe wurde zudem beim ersten Auftreten eines SUE oder eines schweren unerwünschten Ereignisses und bei der Auflösung des SUE oder des schweren unerwünschten Ereignisses genommen.</p> <p>Die pharmakokinetischen Daten wurden einer PK- und PK/PD-Modellierung unterzogen, um den Zusammenhang zwischen Exposition und der prozentualen Veränderung der PGTK-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage im Vergleich zum Ausgangswert und dem Auftreten und dem Schweregrad der am häufigsten auftretenden UE während der Erhaltungs-Phase zu erfassen.</p> <p>Es wurden keine pharmakogenomischen oder andere Biomarker-Untersuchungen durchgeführt.</p> <p>Erfassung der Therapieabbruchgründe: Es gab einen Fragebogen zu Symptomen, die zu einem Therapieabbruch führen könnten.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Zielkriterien nach Studienbeginn geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter der Annahme einer SD von 60% für die prozentuale Veränderung der PGTK-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage in der Titrations- und Erhaltungs-Phase im Vergleich zur Prärandomisierungs-Phase, würde eine Fallzahl von 82 Patienten in jeder Behandlungsgruppe des FAS mit einer Power von >85% einen Behandlungsunterschied von 30% zwischen den Placebo- und den Perampanel-Gruppen mit einem zweiseitigen 0.05 Signifikanzlevel aufdecken.</p> <p>Basierend auf der veranschlagten Fallzahl von 82 Patienten pro Behandlungsgruppe hatte die Studie eine Power von >80%, um einen Unterschied der Behandlungen von 22% in der Responder-Rate (35% in der Placebo-Gruppe und 57% in der Perampanel-Gruppe) mit einem beidseitigem Signifikanzniveau von 0.05 im Zwei-Gruppen-Vergleich mit dem Chi-Quadrat-Test aufzudecken.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im Rahmen der Studie waren keine Interimsanalysen vorgesehen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Generierung der zufälligen Zuteilung erfolgte über ein Computerprogramm, welches mithilfe eines Pseudozufallszahlengenerators (Interactive Voice Response System-IVRS) eine Liste an Zufallszahlen generierte. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker überprüft und nach Genehmigung verschlossen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung fand als Blockrandomisierung mit einem Verhältnis von 1:1 statt.
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	Zentrale Randomisierung per Telefon mit Zuteilung von Medikationsnummern mittels eines interaktiven Sprachdialogsystems (engl. Interactive Voice Response System, IVRS). Perampanel- und Placebo-Tabletten hatten ein identisches Aussehen. Die Geheimhaltung der Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe war 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?	Es wurde ein IVRS verwendet, mit dem sichergestellt wurde, dass die Gruppenzuteilung weder reproduzierbar noch vorhersehbar war. Diese führte die zentrale computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe anhand von sechsstelligen Medikationsnummern durch. Zu Beginn der Studie rief der Untersucher oder ein Beauftragter beim IVRS-Register an, um einen Patienten zu registrieren. Zur Randomisierung (Visite 3) teilte das IVRS-System zu jedem Patienten eine sechsstellige Randomisierungsnummer mit. Bei jeder folgenden Dosisanpassung rief der Untersucher oder ein Beauftragter beim IVRS-System an, um die Visite des Patienten zu registrieren und um Abgabeinstruktionen zur Medikation zu erhalten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	<p>Die Verblindung von Patienten, Studienpersonal und Mitarbeitern des Sponsors war sichergestellt (siehe auch Punkte 9 und 10) über:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung • Während der Behandlung waren Patienten und jegliches Studienpersonal und Mitarbeiter des Sponsors gegenüber den Behandlungs-Codes verblindet. • Die Randomisierungsdaten wurden strikt geheim gehalten (beim Sponsor oder CRO). • Die Patienten-Randomisierungsliste wurde an einem geheimen Ort aufbewahrt, nur der IVRS-Lieferant hatte eine Liste der Patientennummern assoziiert mit der Behandlung. • Möglichkeit der Entblindung via IVRS nur im Notfall • Kein Behandlungscode wurde geöffnet, bevor die Datenbank geschlossen war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entfällt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Zielkriterien: Für diese Analysen wurde die PGTK-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage (aus den Patiententagebüchern bestimmt) kalkuliert, in dem die Zahl der Anfälle durch die Zahl der Tage des Intervalls dividiert und mit 28 multipliziert wurde.</p> <p>Die Responder-Rate bei PGTK-Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von PGTK-Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ in der Erhaltungs-Phase) wurde für das FAS mittels der LOCF-Methode und basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH-Test) ermittelt. Der CMH-Test wurde, gepoolt nach Ländern, für das FAS stratifiziert. Für die „Erhaltungs-Phasen-LOCF“-Analyse der Responder-Rate wurde, falls die Gesamtdauer der Erhaltungs-Phase kürzer als 8 Wochen war, die PGTK-Anfallshäufigkeit mittels derselben Methode imputiert, welche für die prozentuale Veränderung der PGTK-Anfallshäufigkeit beschrieben wurde.</p> <p>Verschiedene Sensitivitätsanalysen wurden für die Responder-Rate durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhand des FAS für die Titrations- und Erhaltungs-Phase, für die Titrations-Phase allein und für Patienten, welche die Core-Study beendet haben • Anhand des PP Analysis Set • Anhand des FAS mit Patienten, welche die Therapie während der Titrations-Phase als non-responder beendet haben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die prozentuale Veränderung der PGTK-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage unter Behandlung wurde anhand des FAS in der Titrations- und Erhaltungs-Phase analysiert. Die Baseline der Anfallshäufigkeit und die PGTK-Anfallshäufigkeit wurden separat rangtransformiert. Es erfolgte eine Kovarianzanalyse (engl. Analysis of Covariance, ANCOVA) der rangtransformierten prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit, bei der die Behandlung und die gepoolten Länder als Faktoren und der rangtransformierte Ausgangswert der PGTK-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage als Kovariate dienten. P-Werte wurden errechnet, um die Perampanel- und die Placebo-Gruppe zu vergleichen.</p> <p>Die primäre Maßzahl der Analyse war der Median, da die prozentuale Veränderung der PGTK-Anfallshäufigkeit eine erwartete unregelmäßige Verteilung annahm. Zum besseren Vergleich der Behandlungseffekte zwischen den Behandlungsgruppen wurden der Hodges-Lehmann Schätzer und das dazugehörige 95%-KI für die Behandlungseffekte gebildet.</p> <p>Die Robustheit des Analysemethoden wurde mit den folgenden Sensitivitätsanalysen untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der prozentualen Veränderung der PGTK-Anfallshäufigkeit in der Erhaltungs-Phase, fehlende Daten wurden mittels der LOCF-Methode anhand des FAS imputiert. Falls die Gesamtdauer der Erhaltungs-Phase mindestens acht Wochen betrug, wurden die Tagebuchdaten benutzt, um die Anfallshäufigkeit pro 28 Tage für die Erhaltungs-LOCF zu kalkulieren. Falls die Gesamtdauer der Erhaltungs-Phase kürzer als acht Wochen betrug, wurden die Tagebuchdaten der letzten acht Wochen (oder die gesamte Behandlungsdauer, wenn diese weniger als acht Wochen betrug) der Behandlung (Titrations- und Erhaltungs-Phase) verwendet, um die Anfallshäufigkeit pro 28 Tage für die Erhaltungs-LOCF zu kalkulieren. Eine längere Dauer als acht Wochen für die Imputation fehlender Daten wurde genutzt, um eine stabile Schätzung der PGTK-Anfallshäufigkeit zu erwirken. • Analyse der prozentualen Veränderung der PGTK-Anfallshäufigkeit während der Titrations- und Erhaltungs-Phasen im PP Analysis Set • Analyse der prozentualen Veränderung der PGTK-Anfallshäufigkeit während der Titrations- und Erhaltungs-Phase für Patienten des FAS, welche die komplette Studie beendeten (Completer Analysis). <p>Weitere Zielkriterien: Die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit im Vergleich zur Baseline für alle Unterformen und für andere Unterformen primär generalisierter Anfälle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Absenzen und Myoklonien) pro 28 Tage während der Titrations- und Erhaltungs-Phase wurde anhand des FAS analysiert. Bei der Analyse wurde das gleiche ANCOVA-Modell angewendet wie bei der Analyse des primären Endpunkts der prozentualen Veränderung. Die Responder-Rate für alle Anfallstypen und für andere Unterformen primär generalisierter Anfälle (Absenzen und Myoklonien) pro 28 Tage während der Erhaltungs-Phase im Vergleich zur Baseline wurde, unter Gebrauch der LOCF, basierend auf dem CMH-Test für das FAS analysiert.</p> <p>Die Dauer von der ersten Dosis bis zum (Baseline Anfallshäufigkeit pro 28 Tage plus 1)-en PGTK-Anfall während der Behandlung wurde mit der Kaplan-Meier Methode mit Log-rank-Tests analysiert.</p> <p>Die Anzahl und der Anteil anfallsfreier Patienten (PGTK-Anfälle und alle Anfallsarten) während der Erhaltungs-Phase wurden kategorisiert nach Patienten des FAS und Patienten, welche die Kernstudie beendet haben.</p> <p>Die kategorisierte prozentuale Veränderung der PGTK-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage während der Erhaltungs-Phase wurde unter Gebrauch der LOCF-Methode zusammengefasst.</p> <p>Der CGI-C-Unterschied in den Behandlungsgruppen wurde mit dem CMH-Test, adjustiert für gepoolte Länder, analysiert.</p> <p>Die absolute und prozentuale Veränderung von Ausgangswerten folgender QOLIE-31-P Skalen wurde für beide Behandlungsgruppen mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst: Energie / Müdigkeit, Gefühlszustand (Stimmung), Tägliche Aktivitäten, Geistige Aktivität, Auswirkung des Medikaments, Sorge wegen der Anfälle, Lebensqualität insgesamt, Belastung (Distress), QOLIE-31-P Gesamtscore. Die Auswertung des QOLIE-31-P wurde in Übereinstimmung mit dem Auswertungs-Handbuch des QOLIE-31-P (v.2) ausgeführt.</p> <p>Die akkumulierte Zahl der Patienten jeder Visite mit jedem Healthcare Resource Utilization Visiten-Typ und die Zahl jedes Visitationstyps pro 28 Tage gemittelt über alle Visiten seit Baseline wurde mittels deskriptiver Statistik pro Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen (ausschließlich deskriptive Statistik) wurden für die prozentuale PGTK-Anfallshäufigkeit und die Responder-Rate auf Basis des FAS durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (Altersgruppe 1: $\geq 12 - < 17$, $\geq 17 - < 65$, ≥ 65); Altersgruppe 2: $\geq 12 - < 18$, $\geq 18 - < 65$, ≥ 65) • Geschlecht (M / F) • Herkunft (weiß, schwarz/afrikanisch amerikanisch, asiatisch/pazifisch, andere) • Land • gepooltes Land (die folgenden Länder wurden gepoolt: Australien/Griechenland/Serbien/Israel; Litauen/Frankreich; Tschechien/Polen; alle anderen Länder wurden nicht gepoolt) • Region (Nord Amerika; Europa; Asien Pazifik) • Anzahl an AEDs bei Behandlungsbeginn • Anzahl an AEDs bei Behandlungsbeginn (Lamotrigin, Valproinsäure, Levetiracetam, Topiramat, Zonisamid, Ergenyl Chrono; diese Mittel repräsentierten die sechs häufigsten begleitenden anti-epileptischen Arzneimittel zur Baseline)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Gescreent wurden 307 Patienten. Randomisiert wurden 164 Patienten. Zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhielten 163 Patienten (Placebo-Gruppe: 82 Patienten; Perampanel-Gruppe: 81 Patienten). Von diesen komplettierten 140 Patienten die Studie.</p> <p>Beschreibung der Analyse-Sets:</p> <p>Das SAS beinhaltet alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhielten und welche zumindest ein post-baseline Safety Assessment hatten. Falls ein Patient ein Arzneimittel erhielt zu dem er nicht randomisiert war, wurden seine Sicherheitsdaten analysiert als „wie behandelt“.</p> <p>Das ITT-FAS beinhaltet alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhielten und bei denen zumindest ein post-baseline-Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Randomisierungs-Phase vorlag. Falls ein Patient ein Arzneimittel erhielt zu dem er nicht randomisiert war, wurden seine Wirksamkeitsdaten analysiert als „wie randomisiert“.</p> <p>Das Per Protokoll Analysis Set (PP AS) umfasste alle Patienten des FAS, für die keine schwerwiegenden Protokoll-Abweichungen bekannt waren, die mindestens 80% der Studienmedikation in der Randomisierungs-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Phase eingenommen hatten und die zumindest während 80% der Prärandomisierungs-Phase und der Randomisierungs-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Schwerwiegende Protokoll-Abweichungen waren basiert auf bestimmten Einschlusskriterien bezogen auf die klinische Diagnose von PGTK-Anfällen und eine minimale Anzahl an PGTK-Anfällen während der Prärandomisierungs-Phase, Unterbrechung einer jeglichen antiepileptischen Basistherapie und längeres Erhalten eines Arzneimittels für das der Patient nicht randomisiert war als das eigentlich randomisierte.</p> <p>Das PK Analysis Set beinhaltete Patienten, die Perampanel erhielten und die zumindest eine quantifizierbare Perampanel-Konzentration mit dokumentierter Dosierungshistorie hatten.</p> <p>Placebo-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 82 Patienten wurden randomisiert. • 82 Patienten erhielten Studienmedikation. • 81 Patienten wurden in das ITT-FAS eingeschlossen. • 82 Patienten wurden in das Safety Analysis Set eingeschlossen. • 76 Patienten wurden in PP AS eingeschlossen. <p>Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 82 Patienten wurden randomisiert. • 81 Patienten erhielten Studienmedikation. • 81 Patienten wurden in das ITT-FAS eingeschlossen. • 81 Patienten wurden in das Safety Analysis Set eingeschlossen. • 75 Patienten wurden in PP AS eingeschlossen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Placebo-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwei Patienten (2,4%) wegen persönlicher Entscheidung • zwei Patienten (2,4%) wegen unzureichenden Therapieeffekts • fünf Patienten (6,1%) wegen UE • ein Patient (1,2%) Lost to Follow-up <p>Perampanel-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neun Patienten (11,1%) wegen UE • drei Patienten (3,7%) wegen persönlicher Entscheidung • ein Patient (1,2%) Lost to Follow-up

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 13. Juli 2011 und dem 27. Mai 2014 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>AED: Antiepileptikum (engl. anti-epileptic drug); ALT: Alanin Aminotransferase (engl. alanine aminotransferase); ANCOVA: Kovarianzanalyse (engl. analysis of covariance); AS: Analysis Set; AST: Aspartat-Aminotransferase (aspartate aminotransferase); CGI-C: Clinical Global Impression of Change; CMH-Test: Cochran-Mantel-Haenszel-Test; CRO: Auftragsforschungsinstitut (engl. Contract Research Organisation); C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; CT: Computertomografie (engl. computed tomography); eCRF: electronic case report form; EEG: Elektroenzephalografie (engl. electroencephalogram); EOS: end-of-study; F: weiblich (engl. female); FAS: Full Analysis Set; HCRU: Healthcare Resource Utilization; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; LC-MS/MS: Flüssigchromatografie mit Massenspektromie (engl. liquid chromatography with tandem mass spectrometry); LOCF: Last Observation Carried Forward; ; M: männlich; MRT: Magnetresonanztomografie; PGTC: primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle; PK: pharmakokinetisch; PD: pharmakodynamisch; PP: per protocol; QOL: Quality of Life; QOLIE-31-P: Patient-Weighted Quality of Life in Epilepsy Inventory-3; SD: Standardabweichung (engl. standard deviation); UE: unerwünschte Ereignisse; ULN: upper limit of normal; USA: United Nation of America; ZNS: zentrales Nervensystem</p> <p>a: nach CONSORT 2010.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

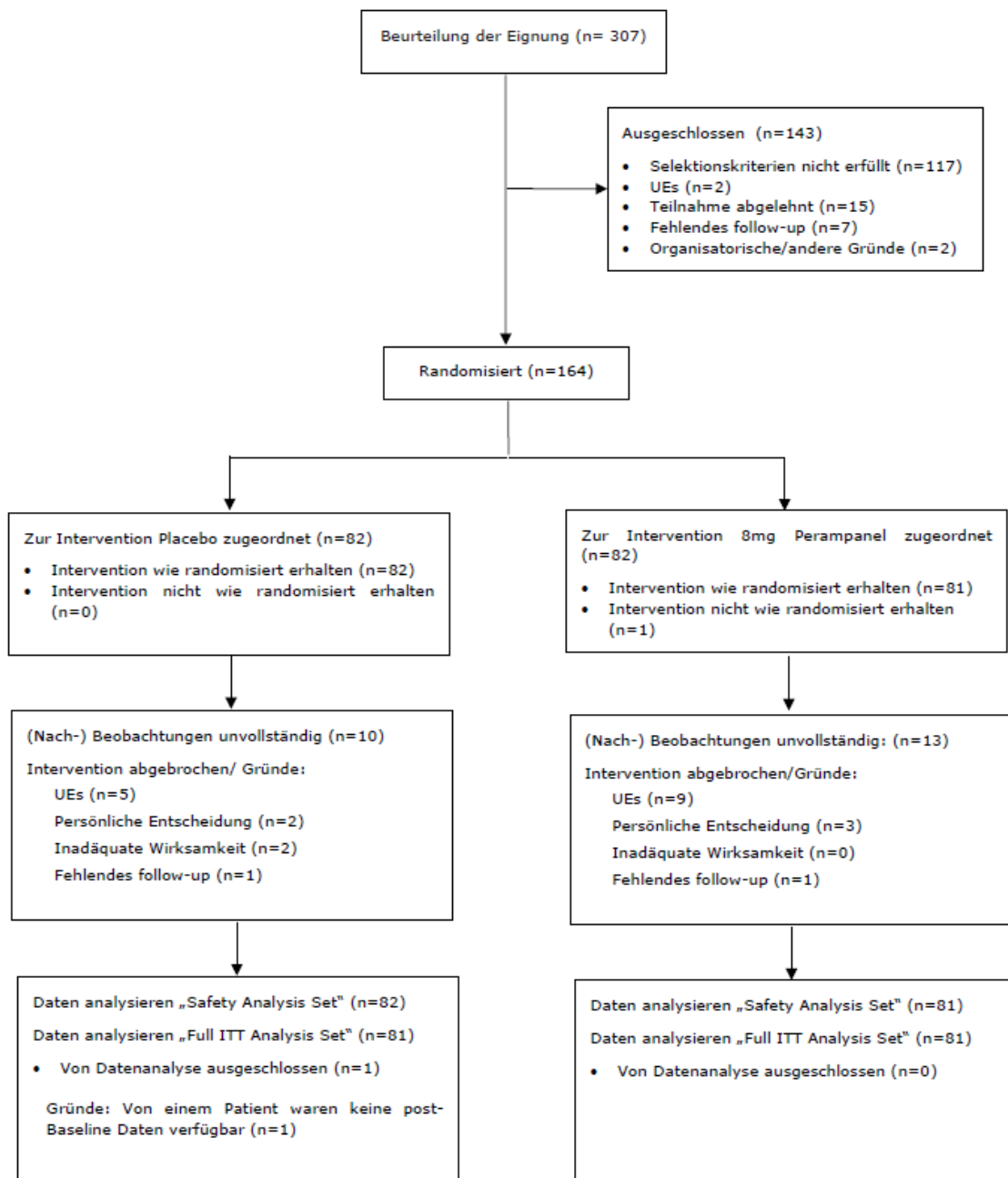


Abbildung 34: Patientenfluss gemäß CONSORT in Studie 332

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 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 332

Studie: 332

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Version 1.0 (18 Jul 2014) – Trial E2007-G000-332 - A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study with an Open-Label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures. Principal Investigator: Jacqueline A. French	A
Clinical Study Protocol – Trial E2007-G000-332 - A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study with an Open-Label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures. Original Protocol dd.mm.yyyy; Amendment xx dd.mm.yyyy	B
ClinicalTrials.gov – Full text view Study 332	C
ClinicalTrials.gov – Tabular view Study 332	D

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:

 Randomisierte, kontrollierte Studie
 A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Mit dem IVRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. Im Studienprotokoll und im Studienbericht sind detailliertere Informationen dazu dargestellt.
 A, B

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Nicht zutreffend

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zentrale computergenerierte Gruppen-Zuteilung. Zuteilung der Nummerierung der Prüfmedikation mit Hilfe eines IVRS. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.

Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste“ aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor).

A, B, C, D

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. [verblindete Studienmedikation – siehe („allocation concealment“)]. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. [verblindete Studienmedikation –

siehe („allocation concealment“)]. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Abläufe und Interpretation der Studie einbezogen waren, und auch die Mitarbeiter von Eisai hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet. Eine Verblindung der Behandler und des sonstigen Studienpersonals war sichergestellt.

Laborwerte wurden in einem zentralen Labor ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber aus dem oben Gesagten.

A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-5 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 81 Placebopatienten ein. Es wurde LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle erreichen (Erhaltungs-Phase)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 81 Placebopatienten ein. Das LOCF Prinzip wurde nicht angewendet, um fehlende Werte zum Studienende zu imputieren. Patienten, die nicht bis zum vorgesehenen Studienende teilgenommen hatten, wurden als nicht anfallsfrei gewertet. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 81 Placebopatienten ein. Es wurde LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit für jegliche Anfälle erreichen (Erhaltungs-Phase)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 81 Placebopatienten ein. Das LOCF Prinzip wurde nicht angewendet, um fehlende Werte zum Studienende zu imputieren. Patienten, die nicht bis zum vorgesehenen Studienende teilgenommen hatten, wurden als nicht anfallsfrei gewertet. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: QOLIE-31-P (vom Patienten gewichtete Lebensqualität bei Epilepsie (engl. Quality of Life in Epilepsy - Problems))**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 81 Placebopatienten ein. Es wurde LOCF durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%), da nur Patienten ab 18 Jahren den Fragebogen ausgefüllt haben und die Erhebung nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 2 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

Endpunkt: Gesamt mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber

hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Des Weiteren entzieht sich die Feststellung der Gesamtanzahl von Todesfällen jeglichen subjektiven Einflüssen.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-4 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse gesamt

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gesamtrate der UE entspricht einem kombinierten Endpunkt aus verschiedenen einzelnen UE. Dabei werden auch sowohl Ereignisse abgebildet, die nicht patientenrelevant sind (z. B. reine Laborwertveränderungen von milder bis moderater Ausprägung), als auch Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 4 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Missbrauchpotential**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im UE Missbrauchpotential werden Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst.
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 4 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im UE Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten werden Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 4 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Aufmerksamkeit oder Kognition

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im UE Aufmerksamkeit oder Kognition werden Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 4 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber

hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im UE Feindseligkeit/Aggression (engere MedDRA SMQ) werden Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 4 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im UE Feindseligkeit/Aggression (engere und breitere MedDRA SMQ) werden Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 4 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im UE Psychose und psychotische Störung (engere MedDRA SMQ) werden Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 4 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im UE Psychose und psychotische Störung (engere und breitere MedDRA SMQ) werden Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 4 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Status epilepticus und Konvulsionen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im UE Status epilepticus und Konvulsionen werden Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst.
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 4 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: medikamenten-bezogene hepatische Störungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im UE medikamenten-bezogene hepatische Störungen werden Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 4 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Kardiale UE und auffällige EKG**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im UE Kardiale UE und auffällige EKG werden Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 4 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im UE Hautausschlag werden Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 4 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Stürze**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte

doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im UE Stürze werden Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 4 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: Unfälle oder Verletzung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase der Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS). Das SAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In die Auswertung gingen 81 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 82 Placebopatienten ein. Das ITT-Prinzip konnte eingehalten werden.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im UE Unfälle oder Verletzung werden Ereignisse von unterschiedlicher Schwere gemeinsam erfasst.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 4 ein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Endpunkts als hoch einzustufen.

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen 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:
