

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brivaracetam (Briviact®)

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

Modul 4 B

*Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne
sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen,
Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	26
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	39
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	53
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	55
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	59
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	60
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	60
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	63
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	65
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	65

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	65
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	65
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	66
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	66
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	68
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	68
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	68
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	69
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	70
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	71
4.3.2.2.1.4	Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	73
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	74
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	74
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	76
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	76
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	76
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	78
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	80
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	84
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	84
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	93
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	93
4.3.2.3.3.1	„50%-Responder-Rate“ – weitere Untersuchungen	93
4.3.2.3.3.2	„Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen	96
4.3.2.3.3.3	„Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – weitere Untersuchungen	121
4.3.2.3.3.4	„Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“ – weitere Untersuchungen	123
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	126
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	126
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	130
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	130
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	131
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	134
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	134
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	134
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	135

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	136
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	136
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	138
4.7	Referenzliste.....	138
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		143
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		153
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		159
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		160
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		203
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		224

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) Brivaracetam	28
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zbAM Brivaracetam	30
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach weiteren Untersuchungen (nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien) mit dem zbAM Brivaracetam	32
Tabelle 4-4: Brivaracetam-Dosierung in den Visiten 3 bis 5 zur Bestimmung der „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“	47
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	61
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	66
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	66
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	66
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	67

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	67
Tabelle 4-22: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-23: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-24: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-25: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	74
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	74
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-32: Studienpool – Weitere Unterlagen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-35: Charakterisierung der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „50%-Responder-Rate“ – weitere Untersuchungen... ..	94
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren)	94
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen.....	96
Tabelle 4-39: Ergebnisse für allgemeine UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren)	101

Tabelle 4-40: Ergebnisse „UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren).....	102
Tabelle 4-41: Ergebnisse „UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“ (zusammengesetzt aus SMQ und PT) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren)	106
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis fünf Jahren) aus der Studie N01266 (direkt rekrutierte Population sowie Langzeit- <i>follow-up</i> -Population).	110
Tabelle 4-43: Ergebnisse zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“, klassifiziert gemäß Handbuch, aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis fünf Jahren) aus der Studie N01266.	111
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 6-18“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von sechs bis 16 Jahren) aus der Studie N01266 (direkt rekrutierte Population sowie Langzeit- <i>follow-up</i> -Population)	113
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 6-18“, klassifiziert gemäß Handbuch, aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von sechs bis 16 Jahren) aus der Studie N01266.....	115
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF®-P“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier Jahren).....	117
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF®-P“, klassifiziert gemäß Handbuch, aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier Jahren)	118
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF®“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von fünf bis 16 Jahren).....	119
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF®“, klassifiziert gemäß Handbuch, aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von fünf bis 16 Jahren)	119
Tabelle 4-50: „Schwerwiegende UE nach SOC“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren).....	120
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – weitere Untersuchungen.....	121

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren).....	122
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ auf Basis des MCID aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für die Zulassung relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren)	123
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“ – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	134
Tabelle 4-56: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....	138
Tabelle 4-57 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	144
Tabelle 4-58 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+Embase.....	145
Tabelle 4-59 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, InProcess & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)	146
Tabelle 4-60 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database	147
Tabelle 4-61 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+Embase.....	148
Tabelle 4-62 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, InProcess & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)	149
Tabelle 4-63 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database	150
Tabelle 4-64 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+Embase.....	151
Tabelle 4-65 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, InProcess & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)	152
Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01263	203
Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01266	213
Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	225

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	63
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 5: Verlauf der Plasmakonzentration von Brivaracetam	124
Abbildung 6: Arzneimittelexposition von Brivaracetam bei Patienten im Alter bis 16 Jahre	125
Abbildung 7: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01263	212
Abbildung 8: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01266	223

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADF	<i>Average daily frequency</i> /Durchschnittliche tägliche Frequenz
AE/UE	<i>Adverse Event</i> /Unerwünschtes Ereignis
AED	<i>Antiepileptic Drug</i> /Antikonvulsivum
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AUC	<i>Area Under the Curve</i> /Fläche unter der Kurve
bid	<i>Bis in die</i> /zweimal täglich
BMI	<i>Body Mass Index</i> /Körpermasseindex
BRIEF®(-P)	<i>Behavior Rating Inventory of Executive Function (-Preschool)</i>
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i> nach Achenbach
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
C-SSRS	<i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> /Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität
DE	Direkt eingeschlossen bzw. rekrutiert
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DRC	<i>Daily Record Card</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EDV	<i>Early Discontinuation Visit</i>
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EU-CTR	Europäische Union-Clinical Trials Register
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FBM	Felbamat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>Good Clinical Practice</i> /Gute Klinische Praxis
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Abkürzung	Bedeutung
GW	Grenzwertig
i. d. R.	In der Regel
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IQ	Intelligenzquotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB/IEC	<i>Institutional Review Board/Independent Ethics Committee</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
k. A.	Keine Angabe
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KS	Klinisch signifikant
LTFU	<i>Long-term follow-up/Langzeit-follow-up</i>
MCID	<i>Minimally Clinical Important Difference/Minimaler klinisch relevanter Unterschied</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
n	Anzahl Patienten mit einem Ereignis
N	Gesamtzahl Patienten
NHS	<i>National Health Services/Nationaler Gesundheitsdienst</i>
PedsQL™	<i>Pediatric Quality of Life Inventory™</i>
PIP	<i>Paediatric Investigation Plan</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial/Randomisierte kontrollierte Studie</i>
RSE	<i>Relative Standard Error/Relativer Standardfehler</i>
SAE	<i>Serious Adverse Event/Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</i>
SCARS	<i>Severe Cutaneous Adverse Reactions</i>
SD	<i>Standard Deviation/Standardabweichung</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SMQ	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class/Systemorganklasse</i>

Abkürzung	Bedeutung
SS	<i>Safety Set</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUDEP	<i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
VNS	Vagusnervstimulation
WHO	<i>World Health Organization</i>
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Brivaracetam erhielt am 11. Juli 2018 die Zulassung zur „Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie“. Das vorliegende Dossier in der Kodierung B betrachtet dabei ausschließlich die Indikationserweiterung für Kinder und Jugendliche im Alter von vier bis 16 Jahren¹.

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 18. Dezember 2017, Beratungsanforderung 2017-B-220, die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

„Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikation bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin², Gabapentin², Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin², Topiramate, Valproinsäure, Zonisamid²

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit der Basis- und Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.“

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

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren durch zwei nicht vergleichende (einarmlige) Studien untersucht. Mit den vorliegenden Zulassungsstudien ist UCB Pharma GmbH den regulatorischen Zulassungsvorgaben der *European Medicines Agency* (EMA) für die Population der Kinder und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren gefolgt. Für die Indikation der fokalen Epilepsie akzeptiert die EMA eine Extrapolation der Wirksamkeit aus der Erwachsenenpopulation. Eine Extrapolation der Daten zur Verträglichkeit war allerdings nicht möglich, was die vorliegenden Studien erforderlich

¹ Die Zulassungspopulation schließt Kinder von ≥ 4 und < 16 Jahren ein.

² Zulassung für Kinder ab sechs Jahre.

machte. Entsprechend der „*Pediatric Regulation*“ der Europäischen Union stellt eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eine unnötige klinische Studie in der pädiatrischen Population dar, wenn das Ergebnis bereits durch Anwendung eines Extrapolationsansatzes erreicht wird. Da auch im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Registersuche keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, werden die Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien im Abschnitt 4.3.2.3 deskriptiv dargestellt. Dabei werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studienpopulationen dargestellt, d. h. eingeschränkt auf die Kinder von vier bis 16 Jahren³, die vor der ersten Gabe von Brivaracetam fokale Anfälle hatten.

Dabei werden die folgenden patientenrelevanten und in der Indikation „Epilepsie“ etablierten Endpunkte dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2):

1. „50%-Responder-Rate“
2. „Unerwünschte Ereignisse (UE)“
 - a. „UE-Rate“
 - b. „Schwerwiegende UE (SUE)“
 - c. „Studien-/Therapieabbruch aufgrund von UE“
 - d. „Todesfälle“
 - e. „UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*; SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ mit einer Inzidenz von mindestens 10% in einer der Zulassungsstudien von Brivaracetam
 - f. „UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“ (zusammengesetzt aus *Standardised MedDRA Queries* [SMQ] und PT) definiert von UCB Pharma GmbH
 - g. Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach *Child Behavior Checklist* (CBCL) 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“
 - h. Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF®-P“ und „BRIEF®“
 - i. „Schwerwiegende UE nach SOC“
3. „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gemessen anhand des validierten Fragebogens PedsQL™.

Als explorativer Endpunkt wird unterstützend die „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“ präsentiert.

Datenquellen

Zur Bearbeitung der Fragestellung des vorliegenden Dossiers sollten alle verfügbaren Studien (RCT, sowie nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien) im Anwendungsgebiet zum

³ Die Zulassungspopulation schließt Kinder von ≥ 4 und < 16 Jahren ein.

zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) identifiziert werden. Dazu wurde eine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt (siehe Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.2.1 und 4.3.2.3.1). Es wurden systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane sowie Suchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP und PharmNet.Bund durchgeführt.

Es wurden ausschließlich die zwei nicht vergleichenden (einarmigen) Zulassungsstudien zu Brivaracetam N01263 und N01266 identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Studien, die für die Beantwortung der Fragestellung potenziell relevant sind, werden in Tabelle 4-1, Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 dargestellt.

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

Kinder stellen eine sehr vulnerable Bevölkerungsgruppe dar, die vor unnötigen Eingriffen und Studien geschützt werden muss. Laut der zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer sollen Studien an Kindern nur durchgeführt werden, „wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann“ (Zentrale Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer, 2004). Es konnte bereits gezeigt werden, dass bei fokalen Epilepsien bei Kindern ab zwei Jahren und Erwachsenen eine ähnliche Pathophysiologie angenommen werden kann, weshalb die EMA davon ausgeht, dass Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen eine ähnliche Wirksamkeit zeigt wie bei erwachsenen Patienten. In ihrer „*Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders*“ weist die EMA darauf hin, dass fokale Epilepsien bei Kindern ab vier Jahren einen ähnlichen klinischen Verlauf zeigen, wie bei jugendlichen oder erwachsenen Patienten. Sie gibt zudem an, dass die Wirksamkeit von Antikonvulsiva bei therapieresistenten fokalen Epilepsien bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar ist und Studienergebnisse von Erwachsenen zur Wirksamkeit auf die pädiatrische Patientenpopulation übertragen werden können. Darüber hinaus sollen jedoch Studien zur Pharmakokinetik und zur Verträglichkeit durchgeführt werden. UCB Pharma GmbH ist diesen regulatorischen Vorgaben in der klinischen Entwicklung zur pädiatrischen Population von Brivaracetam gefolgt.

In der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist definiert, dass für den Nachweis des Zusatznutzens vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen sind. In dem vorliegenden Anwendungsgebiet kann diesem Anspruch an den Evidenzgrad der Studien für die Nutzenbewertung aufgrund der ethischen Berücksichtigung pädiatrischer Patienten und der entsprechenden regulatorischen Vorgaben der EMA nicht entsprochen werden.

Die in diesem Dossier beschriebene Zulassungserweiterung umfasst Kinder im Alter von vier bis 16 Jahren und beruht auf einem pädiatrischen Prüfplan (*Paediatric Investigation Plan*,

PIP), der für die Zulassungserweiterung ausschließlich die hier vorgelegten einarmigen, nicht randomisierten Studien N01263 und N01266 beinhaltet. Mit diesen in der durchgeführten systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien N01263 und N01266 liegen somit, in Übereinstimmung mit der EMA-Leitlinie zur Durchführung klinischer Studien bei Epilepsie und der Zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer, ethisch vertretbare einarmige, nicht randomisierte Studien vor. Die in diesem Dossier dargestellten einarmigen Studien N01263 und N01266 sind dem Studiendesign der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zuzuordnen. Prinzipiell sind die darin untersuchten Endpunkte dafür geeignet, einen Nachweis zum patientenrelevanten Zusatznutzen für die pädiatrische Patientenpopulation zu treffen.

Die pädiatrischen Studien wurden im Rahmen dieses Dossiers deskriptiv dargestellt und zeigen den Behandlungseffekt von Brivaracetam in dem beobachteten Anwendungsgebiet. Auf die Berechnung nicht adjustierter indirekter Vergleiche zur zVT wurde aufgrund der eingeschränkten Akzeptanz dieser Methodik verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen von Brivaracetam stehen in Form der beiden Studien N01263 und N01266 zur Verfügung, auf deren Grundlage die EU-Zulassung erteilt wurde. Die Studie N01263 ist eine internationale, multizentrische, offene, einarmige Phase 2a-Studie zur Evaluation der Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Brivaracetam als Zusatztherapie bei Epilepsie. In der Studie wurden pädiatrische Patienten mit Epilepsie im Alter von ≥ 1 Monat bis < 16 Jahren untersucht. Diese Patienten konnten nach einer fünfwöchigen Behandlungsphase in die Langzeitstudie N01266 übertreten. Bei der Studie N01266 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, offene, einarmige Phase 3-Langzeit-*follow-up*-Studie mit einer ca. dreijährigen Beobachtungszeit der Patienten. Die Studie wurde zur Evaluation der langfristigen Verträglichkeit von Brivaracetam bei pädiatrischen Patienten mit Epilepsie durchgeführt. Patienten, die aus der N01263 Studie in diese Langzeitstudie übergetreten sind, mussten < 16 Jahre alt sein (beim Eintritt in die Vorgängerstudie N01263), bei direktem Eintritt in die N01266 Studie mussten die Patienten ≥ 4 bis < 17 Jahre alt sein.

Aus den beiden Studien werden im Rahmen dieses Dossiers die drei folgenden Populationen betrachtet:

- Patienten aus der Studie N01263
- Direkt rekrutierte Population aus der Studie N01266
- Langzeit-*follow-up*-Population aus der Studie N01266.

Für die Darstellung der Ergebnisse in diesem Dossier werden aus diesen Populationen nur die von der Zulassungserweiterung umfassten Patienten mit mindestens einem fokalen Anfall vor der ersten Gabe von Brivaracetam im Alter von vier bis 16 Jahren berücksichtigt.

Die in diesen Studien berichteten Endpunktkategorien Morbidität („50%-Responder-Rate“), „Unerwünschte Ereignisse“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ („PedsQLTM“)

werden im vorliegenden Dossier zur Beschreibung des medizinischen Nutzens- und Zusatznutzens von Brivaracetam herangezogen. In der „*Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders*“ der EMA aus dem Jahr 2010 werden für die Erwachsenenpopulation bzgl. Zusatztherapien die prozentuale Reduzierung der Anfallsfrequenz und die Responder-Rate bzgl. einer präspezifizierten Reduzierung der Anfallsfrequenz als primäre Endpunkte empfohlen. Als Wirksamkeitsendpunkt wird der in beiden Studien N01263 und N01266 definierte Endpunkt „50%-Responder-Rate“ auf Basis einer 50%-Reduzierung der Anfallstage als patienten-relevanter Endpunkt in Modul 4 dargestellt. Die prozentuale Reduzierung der Anfallsfrequenz wird in den Zusatzauswertungen dargestellt (UCB Pharma GmbH, 2018b; UCB Pharma GmbH, 2018a).

Auf eine Darstellung der Anfallsfreiheit wird verzichtet, da die vorliegenden Studien bedingt durch die Studiendauer (Behandlungsdauer der Patienten mit Brivaracetam in Studie N01263 <6 Monate) bzw. den Studienstatus (Studie N01266 ist noch andauernd) die erforderlichen Kriterien der EMA in Bezug auf diesen Endpunkt (Evaluationsdauer mindestens sechs Monate) nicht erfüllen und die Auswertung des Endpunkts damit nicht aussagekräftig wäre. Eine separate Auswertung der Tanner-Stadien zur physischen Entwicklung (für die Studie N01266) wird in Modul 4 nicht dargestellt, da unter der Behandlung mit Brivaracetam keine individuellen Auffälligkeiten auftraten (siehe Clinical Study Report (UCB Pharma SA, 2017)) und für eine weitergehende statistische Auswertung keine Vergleichsdaten zu Verfügung stehen.

In den vorliegenden Studien wurden keine Endpunkte erhoben, die der Nutzendimension Mortalität zugeordnet werden konnten. Eine gesonderte Darstellung der im Studienverlauf aufgetretenen „Todesfälle“ findet sich unter dem Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse“. Auch auf eine gesonderte Darstellung zur Suizidalität über die Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität wird in Modul 4 verzichtet, da die Suizidalität als Kategorie bereits in den „Unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse bei Kindern“ dargestellt wird. Als explorativer Endpunkt wird unterstützend die „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“ präsentiert.

Für die Gesamtbetrachtung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

„50%-Responder-Rate“

In der Langzeitstudie N01266 erlangten mehr als die Hälfte der Patienten eine Reduktion der Anzahl der Anfallstage um mindestens 50%. Dies konnte sowohl in der direkt rekrutierten Population (51,7%, 95%-KI: [40,8; 62,6]) als auch in der Langzeit-*follow-up*-Population (58,8%, 95%-KI: [32,9; 81,69]) gezeigt werden. In der Studie N01263 konnte trotz der kürzeren Evaluationsphase bereits bei mehr als einem Drittel der Patienten (36,4%, 95%-KI: [17,2; 59,3]) eine Reduktion der Tage mit epileptischen Anfällen um mindestens 50% erreicht werden.

„Unerwünschte Ereignisse“

Für die Endpunktkategorie „Unerwünschte Ereignisse“ wurden die folgenden Endpunkte betrachtet: „UE-Rate“, „Schwerwiegende UE“, „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE“, „Todesfälle“, „UE nach SOC und PT“, „UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“ und „Schwerwiegende UE nach SOC“.

„UE-Rate“

Die „UE-Rate“ lag bei 67,6% (95%-KI: [49,5; 82,6]) in der Studie N01263, bei 93,9% (95%-KI: [87,9; 97,5]) in der direkt rekrutierten Population und bei 96,2% (95%-KI: [80,4; 99,9]) in der Langzeit-*follow-up*-Population der Studie N01266.

„Schwerwiegende UE“

„Schwerwiegende UE“ wurden bei 5,9% (95%-KI: [0,7; 19,7]) der Patienten in der Studie N01263 verzeichnet sowie bei 20% (95%-KI: [13,1; 28,5]) der direkt rekrutierten Population und bei 19,2% (95%-KI: [6,6; 39,4]) der Langzeit-*follow-up*-Population der Studie N01266.

„Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE“

Zu einem „Studien-/Therapieabbruch aufgrund von UE“ kam es bei 14,7% (95%-KI: [5; 31,1]) der Patienten in der N01263 Studie, bei 4,3% (95%-KI: [1,4; 9,9]) der direkt rekrutierten Population und bei 7,7% (95%-KI: [0,9; 25,1]) der Langzeit-*follow-up*-Population der Studie N01266.

„Todesfälle“

In der Studie N01263 wurden keine „Todesfälle“ im Beobachtungszeitraum dokumentiert, in der Studie N01266 in der relevanten Population bei jeweils einem Patienten der direkt rekrutierten Population (0,9%, 95%-KI: [0; 4,7]) und der Langzeit-*follow-up*-Population (3,8%, 95%-KI: [0,1; 19,6]). Keiner dieser „Todesfälle“ war mit der Behandlung mit Brivaracetam assoziiert.

„UE nach SOC und PT“

In der Studie N01263 wurden UE der Kategorien „Psychomotorische Hyperaktivität“ (11,8%, 95%-KI: [3,3; 27,5]), „Krampfanfall“ (8,8%, 95%-KI: [1,9; 23,7]) und „Somnolenz“ (8,8%, 95%-KI: [1,9; 23,7]) am häufigsten berichtet. In der Studie N01266 wurden in der direkt rekrutierten bzw. Langzeit-*follow-up*-Population die UE-Kategorien „Nasopharyngitis“ (27%, 95%-KI: [19,1; 36] bzw. 23,1%, 95%-KI: [9; 43,6]), „Pharyngitis“ (24,3%, 95%-KI: [16,8; 33,2] bzw. 19,2%, 95%-KI: [6,6; 39,4]), „Krampfanfall“ (21,7%, 95%-KI: [14,6; 30,4] bzw. 19,2%, 95%-KI: [6,6; 39,4]) und „Fieber“ (20%, 95%-KI: [13,1; 28,5] bzw. 26,9%, 95%-KI: [11,6; 47,8]) am häufigsten berichtet.

„UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“

Im Zusammenhang mit der Auswertung der „UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“ konnte gezeigt werden, dass im Behandlungszeitraum keine UE auftraten, die Einfluss auf das Wachstum, das Auftreten von Nierenschädigungen, schweren unerwünschten Hautreaktionen oder Malignomen hatten.

Die in der Studie N01263 am häufigsten berichteten UE von speziellem Interesse gehörten zu den Kategorien „Verhaltensstörung“ (23,5%, 95%-KI: [10,7; 41,2]), „Beeinträchtigung der Entwicklung des Nervensystems“ (11,8%, 95%-KI: [3,3; 27,5]) und „Anfallsverschlechterung“ (8,8%, 95%-KI: [1,9; 23,7]). In der Studie N01266 wurden in der direkt rekrutierten bzw. Langzeit-*follow-up*-Population die UE-Kategorien „Verhaltensstörung“ (23,5%, 95%-KI: [16,1; 32,3] bzw. 11,5%, 95%-KI: [2,4; 30,2]), „Stürze“ (19,1%, 95%-KI: [12,4; 27,5] bzw. 30,8%, 95%-KI: [14,3; 51,8]) und „Anfallsverschlechterung“ (30,4%, 95%-KI [22,2; 39,7]) bzw. 23,1%, 95%-KI [9; 43,6]) am häufigsten berichtet.

Die beiden einzigen UE (PT), die innerhalb der Kategorie „Verhaltensstörung“ mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ beobachtet wurden, sind „psychomotorische Hyperaktivität“ mit 11,8% (95%-KI: [3,3; 27,5]) in der Studienpopulation der N01263 sowie „Reizbarkeit“ mit 11,3% (95%-KI [6,2; 18,6]) in der direkt rekrutierten Population der N01266.

Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“

Bei keinem mittels der Fragebögen „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“ abgefragten Scores gab es einen Hinweis auf eine relevante Änderung von Baseline zum letzten verfügbaren Wert.

Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF[®]-P“ und „BRIEF[®]“

Bei keinem mittels der Fragebögen „BRIEF[®]-P“ und „BRIEF[®]“ abgefragten Scores gab es einen Hinweis auf eine relevante Änderung von Baseline zum letzten verfügbaren Wert.

„Schwerwiegende UE nach SOC“

Alle in der Studie N01263 (5,9%, 95%-KI: [0,7; 19,7]) aufgetretenen schwerwiegenden UE sowie die am häufigsten aufgetretenen schwerwiegenden UE der direkt rekrutierten Population (9,6%, 95%-KI: [4,9; 16,5]) und der Langzeit-*follow-up*-Population (19,2%, 95%-KI: [6,6; 39,4]) konnten der SOC „Erkrankung des Nervensystems“ zugeordnet werden.

„Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Mithilfe des Fragebogens PedsQL wurden in der Langzeitstudie N01266 Skalen zu „Psychische Gesundheit“, „Physische Funktionen“, „Emotionales Verhalten“, „Soziales Verhalten“ und „Schulische Fähigkeiten“ sowie ein „Gesamtscore“ abgefragt. Bei keinem der abgefragten Scores wurde eine relevante Änderung von Baseline zu Visite 7 (12 Monate nach Baseline) ermittelt.

„Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“

Die Plasmakonzentrationen von Brivaracetam stiegen bei erhöhter Dosis in der Studie N01263 über die Visiten 3 bis 5 (Tag 7, 14 und 21) erwartungsgemäß an. Die in der Studie N01263 gesammelten Plasmakonzentrationen wurden zusätzlich zur graphischen Darstellung und der einfachen statistischen Analyse nach Entnahmezeitpunkt einer populationspharmakokinetischen Analyse unterzogen und darauf basierend die Fläche unter

der Kurve (*area under the curve*; AUC) von Brivaracetam bei verschiedenen Dosierungen simuliert. Die Ergebnisse zeigen, dass die AUC von Brivaracetam bei Kindern unter Dosierungen von 4 mg/kg Körpergewicht (KG) täglich, vergleichbar ist zu den Werten bei Erwachsenen, die mit 200 mg täglich therapiert wurden. Da die Kinetik von Brivaracetam dosisproportional ist, sind die entsprechenden Äquivalentdosen für 25 und 50 mg zweimal täglich bei Erwachsenen 0,5 und 1,0 mg/kg KG zweimal täglich bei Kindern. Für Kinder mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr werden die Erwachsenendosen verwendet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse zur pädiatrischen Indikationserweiterung aus den beiden einarmigen Studien N01263 und N01266 präsentiert. In Jugendlichen und Erwachsenen ab 16 Jahren mit fokalen Anfällen konnte die Wirksamkeit von Brivaracetam durch die Reduktion der Anfallshäufigkeit nachgewiesen werden. In der pharmakokinetischen Studie N01263 und der Langzeit-*follow-up*-Studie N01266 zeigte Brivaracetam auch bei Kindern und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren ein gutes Verträglichkeitsprofil. Weiterhin wurden im Rahmen der Studie N01263 die vorausberechneten Dosierungen für die pädiatrische Population überprüft und angepasst. Basierend auf diesen Ergebnissen hat UCB Pharma GmbH mit Hilfe einer populationspharmakokinetischen Analyse die Äquivalentdosen für Kinder bestimmt. Diese liegen bei 1, 2 und 4 mg/kg KG/Tag (für Kinder bis 50 kg Körpergewicht; darüber werden die Erwachsenendosen verwendet) und zeigen jeweils vergleichbare Arzneimittelexposition in Kindern wie die zugelassenen Dosen 50, 100 und 200 mg/Tag bei Erwachsenen.

Mehr als die Hälfte der Patienten der beiden Populationen der Langzeitstudie N01266 sowie mehr als ein Drittel der Patienten der Studie N01263 erreichten eine Reduktion der Tage mit Anfällen um 50%. Diese Ergebnisse lassen auf eine gute Wirksamkeit schließen. Eine Zusatzbehandlung mit Brivaracetam stellt somit nicht nur für Erwachsene, wie bereits in einer vorherigen Zusatznutzenbewertung dargelegt, sondern auch für Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren eine wirksame und wichtige Therapieoption dar.

Die Langzeitstudie N01266 untersuchte mit einer Evaluationsphase von ungefähr drei Jahren einen Zeitraum, der einer chronischen Erkrankung Rechnung trägt. Die dabei erfassten unerwünschten Ereignisse spiegeln die Behandlungssituation der pädiatrischen Population wider. Bei unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse bei Kindern konnte in vielen Kategorien kein Fall verzeichnet werden. Bei „UE von speziellem Interesse bei Kindern“ wurden in der überwiegenden Anzahl der Kategorien nur wenige (Inzidenz <10%) oder keine Fälle verzeichnet. Die Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“ sowie Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF®-P“ und „BRIEF®“, die nur in der Studie N01266 ausgewertet wurden, zeigten unter der Behandlung mit Brivaracetam keine Veränderung der Kognition und des Verhaltens in der untersuchten pädiatrischen Population. Besonders hervorzuheben ist, dass es auch in dem Behandlungszeitraum von ca. drei Jahren nur bei sehr wenigen Patienten zu einem „Studien-/Therapieabbruch aufgrund von UE“ kam.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde in der Studie N01266 anhand des PedsQL™-Fragebogens untersucht. Dabei wurden Skalen zu „Psychische Gesundheit“, „Physische Funktionen“, „Emotionales Verhalten“, „Soziales Verhalten“ und „Schulische Fähigkeiten“ abgefragt und zugehörige Scores berechnet sowie ein „Gesamtscore“ berechnet. Der Vergleich von Baseline zur Visite (Monat 12) zeigte, dass es keine relevante Änderung gab. Die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird durch Brivaracetam demnach nicht nachteilig beeinflusst. Diese Informationen sind relevant für die Therapieentscheidung von Arzt und Patient zu einer möglicherweise längerfristigen Anwendung des Antikonvulsivums.

In Übereinstimmung mit der Zulassung zeigen die beiden pädiatrischen Studien in der Gesamtschau die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen im Alter von vier bis 16 Jahren. Aufgrund des nicht kontrollierten Studiendesigns wird für die einarmigen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Methodisch lässt sich aufgrund der Aussagekraft und Ergebnissicherheit auf Endpunktebene kein quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten. Zusammenfassend wird daher von UCB Pharma GmbH aus formalen Gründen ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

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.

Brivaracetam wurde am 14. Januar 2016 zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie zugelassen (European Commission (EC), 2016). Die Nutzenbewertung hierzu war bereits Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2016-02-15-D-208. Am 11. Juli 2018 erhielt Brivaracetam die Zulassung der pädiatrischen Type 2 Variation für Kinder ab vier Jahren. Das durch die Zulassungserweiterung definierte Anwendungsgebiet umfasst folglich Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab vier Jahren (UCB Pharma GmbH, 2018e; UCB Pharma GmbH, 2018d; UCB Pharma GmbH, 2018c). Das vorliegende Dossier mit der Kodierung B bezieht sich ausschließlich auf die Indikationserweiterung für Kinder und Jugendliche im Alter von vier bis 16 Jahren⁴.

⁴ Die Zulassungspopulation schließt Kinder von ≥ 4 und < 16 Jahren ein.

Fragestellung

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Brivaracetam bei der Zusatzbehandlung fokaler Anfälle im Sinne der oben genannten Indikationserweiterung bei Kindern und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren anhand patientenrelevanter Endpunkte.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Indikationserweiterung für Patienten mit fokaler Epilepsie mit und ohne sekundäre Generalisierung ab vier Jahren. Die Patientenpopulation der Jugendlichen und Erwachsenen ab 16 Jahren war Gegenstand eines vorangegangenen Verfahrens (Nutzendossier – Vorgangsnummer 2016-02-15-D-208). Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung sind demnach Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren mit Epilepsie, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden und bei denen eine Zusatzbehandlung angezeigt ist.

Intervention

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

Sofern es den Patienten möglich ist, erfolgt die medikamentöse Therapie der Epilepsie in der Regel mit Tabletten. Kinder oder Patienten, denen das Schlucken von Tabletten schwerfällt, sollen mit einer Lösung zum Einnehmen behandelt werden. In einzelnen Fällen, in denen Schlucken ganz ausgeschlossen ist (z. B. in einer Notfallsituation), kann im stationären Bereich die Injektionslösung zum Einsatz kommen. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Brivaracetam erlauben den direkten Wechsel zwischen den Formulierungen unter Beibehaltung der patientenindividuell etablierten therapeutischen Dosis sowie des Dosierungsintervalls.

Kinder ab einem Alter von vier Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht (KG) von <50 kg erhalten eine Anfangsdosis von 1 mg/kg KG/Tag oder 2 mg/kg KG/Tag. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2 mg/kg KG/Tag, welche basierend auf dem individuellen Ansprechen der Patienten auf 1 mg/kg KG/Tag bis 4 mg/kg KG/Tag angepasst werden kann (UCB Pharma GmbH, 2018e; UCB Pharma GmbH, 2018d; UCB Pharma GmbH, 2018c). Bei Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg kann Brivaracetam von Beginn der Behandlung an in der therapeutisch wirksamen Tagesdosis von 50 mg oder 100 mg angewendet werden und je nach individuellem Ansprechen auf bis zu 200 mg gesteigert werden (UCB Pharma GmbH, 2018e; UCB Pharma GmbH, 2018d; UCB Pharma GmbH, 2018c).

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen eines Beratungsgespräches am 18. Dezember 2017, Beratungsanforderung 2017-B-220, die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen von 4 bis 16 Jahren mit Epilepsie ist:

Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikation bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin⁵, Gabapentin⁵, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin⁵, Topiramate, Valproinsäure, Zonisamid⁵.

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.

Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu berücksichtigen.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017).

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

Basierend auf dem allgemein anerkannten Stand der medizinisch wissenschaftlichen Erkenntnisse hatte UCB Pharma GmbH im Beratungsgespräch mit dem G-BA darauf hingewiesen, dass Valproinsäure als Bestandteil der zVT kritisch zu sehen ist (siehe hierzu auch Modul 3 Abschnitt 3.1.2).

Da im klinischen Entwicklungsprogramm die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren durch zwei nicht vergleichende (einarmige) Studien nachgewiesen wurde und im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Registersuche auch keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten, werden die Ergebnisse der beiden Zulassungsstudien im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben. Dabei werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studienpopulationen dargestellt, d. h. eingeschränkt auf die Kinder von vier bis 16 Jahren, die vor erster Gabe von Brivaracetam fokale Anfälle hatten.

⁵ Zulassung für Kinder ab sechs Jahre.

Endpunkte

Die in diesen Studien berichteten Endpunktkategorien Morbidität („50%-Responder-Rate“), „Unerwünschte Ereignisse“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ („PedsQLTM“) werden im vorliegenden Dossier zur Beschreibung des medizinischen (Zusatz-) Nutzens von Brivaracetam herangezogen. In der EMA-Guideline aus dem Jahr 2010 werden für die Erwachsenenpopulation bzgl. Zusatztherapien die prozentuale Reduzierung der Anfallsfrequenz und die Responder-Rate bzgl. einer präspezifizierten Reduzierung der Anfallsfrequenz als primäre Endpunkte empfohlen. Als Wirksamkeitsendpunkt wird der in beiden Studien N01263 und N01266 definierte Endpunkt „50%-Responder-Rate“ auf Basis einer 50%-Reduzierung der Anfallstage als patientenrelevanter Endpunkt in Modul 4 dargestellt. Die prozentuale Reduzierung der Anfallsfrequenz wird in den Zusatzauswertungen dargestellt (UCB Pharma GmbH, 2018b; UCB Pharma GmbH, 2018a).

Auf eine Darstellung der Anfallsfreiheit wird verzichtet, da die vorliegenden Studien bedingt durch die Studiendauer (Behandlungsdauer der Patienten mit Brivaracetam in Studie N01263 <6 Monate) bzw. den Studienstatus (Studie N01266 ist noch andauernd) die erforderlichen Kriterien der EMA in Bezug auf diesen Endpunkt (Evaluationsdauer mindestens sechs Monate) nicht erfüllen und die Auswertung des Endpunkts damit nicht aussagekräftig wäre. Eine separate Auswertung der Tanner-Stadien zur physischen Entwicklung (für die Studie N01266) wird in Modul 4 nicht dargestellt, da unter der Behandlung mit Brivaracetam keine individuellen Auffälligkeiten auftraten (siehe Clinical Study Report (UCB Pharma SA, 2017)) und für eine weitergehende statistische Auswertung keine Vergleichsdaten zu Verfügung stehen.

In den vorliegenden Studien wurden keine Endpunkte erhoben, die der Nutzendimension Mortalität zugeordnet werden konnten. Eine gesonderte Darstellung der im Studienverlauf aufgetretenen Todesfälle findet sich unter dem Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse“. Auf eine gesonderte Darstellung zur Suizidalität über die Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität wird in Modul 4 verzichtet, da die Suizidalität als Kategorie bereits in den „Unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse bei Kindern“ dargestellt wird. Als explorativer Endpunkt wird unterstützend die „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“ präsentiert. Eine detaillierte Beschreibung der Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Es liegen Ergebnisse für Brivaracetam zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien Morbidität („50%-Responder-Rate“), „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ vor. Eine detaillierte Beschreibung der Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Für die Anwendung von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren liegen die Studiendaten von zwei einarmigen Zulassungsstudien (N01263 und N01266) vor. Ein direkter Vergleich mittels RCT oder ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis solcher Studien gegenüber der zVT kann daher nicht vorgenommen werden. Mit den vorliegenden

Zulassungsstudien ist UCB Pharma GmbH den regulatorischen Zulassungsvorgaben der *European Medicines Agency* (EMA) für die Population der Kinder und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren gefolgt. Für die Indikation der fokalen Epilepsie akzeptiert die EMA eine Extrapolation der Wirksamkeit aus der Erwachsenenpopulation. Entsprechend der „*Pediatric Regulation*“ der Europäischen Union würde eine RCT eine unnötige klinische Studie in der pädiatrischen Population darstellen, da das Ergebnis bereits durch Anwendung eines Extrapolationsansatzes erreicht werden kann (European Parliament and the council of the European Union, 2006a; European Parliament and the council of the European Union, 2006b). Eine Extrapolation der Daten zur Verträglichkeit war allerdings nicht möglich, was die vorliegenden Studien für die Zulassungserweiterung erforderlich machte. Die Ergebnisse der Studien werden im Folgenden deskriptiv in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

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.

Suche nach RCT

Patientenpopulation

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

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

Intervention und Vergleichstherapie

Für die Suche nach direkt vergleichenden Studien von Brivaracetam im Vergleich zur zVT wird nach Publikationen mit der Intervention Brivaracetam als Zusatzbehandlung zur antiepileptischen Basistherapie gesucht. Als zVT hat der G-BA folgende Therapien festgelegt:

„Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls noch keine Pharmakoresistenz/Unverträglichkeit und Kontraindikation bekannt sind, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Eslicarbazepin⁶, Gabapentin⁶, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin⁶, Topiramate, Valproinsäure, Zonisamid⁶

Die Therapie soll nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Basis- und Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen erfolgen.

Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu berücksichtigen.“

Patientenrelevante Endpunkte

Für den Einschluss einer klinischen Studie in den Studienpool muss mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu Morbidität („50%-Responder-Rate“), Mortalität, „Unerwünschten Ereignissen“ (UE) oder „Gesundheitsbezogener Lebensqualität“ (*Pediatric Quality of Life Inventory*TM, *PedsQL*TM) im Studienbericht bzw. in der Publikation dargestellt sein. Für die Liste der patientenrelevanten Endpunkte siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Es werden nur RCT berücksichtigt.

Studiendauer

Es werden keine Einschränkungen bezüglich der Studiendauer vorgenommen, da die Zulassungsstudien für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren gezeigt haben, dass Brivaracetam sowohl unmittelbar als auch langanhaltend wirksam und verträglich ist. Somit ist sichergestellt, dass die vollständige Evidenz der randomisierten klinischen Studien berücksichtigt werden kann.

Um die in Abschnitt 4.2.1 genannte Fragestellung zu beantworten, werden für die Auswahl an klinischen Studien im Folgenden Ein- und Ausschlussgründe definiert und in Tabelle 4-1 abgebildet.

⁶ Zulassung für Kinder ab sechs Jahre.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) Brivaracetam

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	1	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in einem Alter von ≥ 4 Jahren bis < 16 Jahren, bei denen eine Zusatztherapie angezeigt ist • Indizierung einer Kombinationstherapie 	1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Indikationen außer Epilepsie • Keine fokalen Anfälle • Primär generalisierte Anfälle • Patienten < 4 Jahren bzw. ≥ 16 Jahren^a • Patienten, die Anfallsfreiheit erreicht haben • Tierexperimentelle Studien
Intervention	2	<ul style="list-style-type: none"> • Brivaracetam-Behandlung zusätzlich zur antiepileptischen Basistherapie 	2	<ul style="list-style-type: none"> • Brivaracetam-Behandlung als Monotherapie
Vergleichstherapie	3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit der Vergleichsbehandlung zusätzlich zur antiepileptischen Basistherapie mit einem der als zVT festgelegten Wirkstoffe: Eslicarbazepin^b, Gabapentin^b, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin^b, Topiramate, Valproinsäure, Zonisamid^b 	3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit einem anderen Komparator • Behandlung mit einem nicht zugelassenen Wirkstoff
Endpunkte	4	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt dargestellt <ul style="list-style-type: none"> - Morbidität („50%-Responder-Rate“) - Mortalität - „Unerwünschte Ereignisse“ - „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (<i>PedsQLTM</i>) 	4	<ul style="list-style-type: none"> • Kein patientenrelevanter Endpunkt dargestellt
Studientyp	5	<ul style="list-style-type: none"> • RCT 	5	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht randomisierte Studien • Nicht kontrollierte Studien • Fallberichte
Studiendauer	6	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Einschränkung 		

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Publikationstyp	7	<ul style="list-style-type: none"> • Verfügbares Dokument enthält für das Dossier relevante und verwertbare Primärdaten (Originalpublikationen von Studiendaten) • Entspricht den CONSORT Kriterien 	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review • Publikationen ohne Peer-Review, Konferenz-Abstracts etc. zu denen keine Vollpublikationen vorliegen • Registereinträge ohne Ergebnisse
<p>Abkürzungen: CONSORT - <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>; PedsQL™ - <i>Pediatric Quality of Life Inventory™</i>; RCT - <i>Randomized Controlled Trial</i>; zVT - zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a: Patientenpopulation, in der keine Patienten in einem Alter von ≥ 4 Jahren bis < 16 Jahren eingeschlossen sind, oder Publikationen und Studien, in denen Daten zur untersuchten Patientenpopulation nicht separat in Altersklassen dargestellt sind.</p> <p>b: Zulassung für Kinder ab sechs Jahre.</p>				

Wie in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3 dargestellt, konnten keine RCT für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) Brivaracetam in dem definierten pädiatrischen Anwendungsgebiet identifiziert werden. Die Durchführung eines direkten Vergleichs oder eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der vom G-BA definierten zVT auf Basis von RCT ist demnach nicht möglich.

Wie in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA festgelegt, sind für den Nachweis des Zusatznutzens vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen. Sofern keine geeigneten RCT vorliegen, soll für die Nutzenbewertung die beste verfügbare Evidenz vorgelegt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018). Studien niedrigerer Evidenzstufen können daher generell zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Um die bestmöglich verfügbare Evidenz für die pädiatrische Patientenpopulation zu identifizieren, wurde ergänzend eine Suche nach nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studien (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.1 „Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen“) mit dem zbAM Brivaracetam durchgeführt.

Auf die Berechnung nicht adjustierter indirekter Vergleiche zur zVT wurde aufgrund der eingeschränkten Akzeptanz dieser Methodik verzichtet.

Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren mit Epilepsie, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden und bei denen eine Zusatzbehandlung angezeigt ist.

Intervention und Vergleichstherapie

Für die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien von Brivaracetam im Vergleich zur zVT wird nach Publikationen mit der Intervention Brivaracetam als

Zusatzbehandlung zur antiepileptischen Basistherapie gesucht. Als Vergleichstherapie wird nach der vom G-BA genannten zVT einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie mit einem der folgenden Wirkstoffe gesucht:

Eslicarbazepin⁷, Gabapentin⁷, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin⁷, Topiramamat, Valproinsäure, Zonisamid⁷.

Patientenrelevante Endpunkte

Für den Einschluss einer klinischen Studie in den Studienpool muss mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu Morbidität („50%-Responder-Rate“), Mortalität, „Unerwünschte Ereignissen“ (UE) oder „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (*Pediatric Quality of Life Inventory*TM, PedsQLTM) im Studienbericht bzw. in der Publikation dargestellt sein. Für die Liste der patientenrelevanten Endpunkte siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Die Suche nach RCT ergab keine einzuschließende Studie. In dieser weiteren Suche werden daher nicht randomisierte vergleichende Studien berücksichtigt.

Studiendauer

Es werden keine Einschränkungen bezüglich der Studiendauer vorgenommen, da die Zulassungsstudien für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren gezeigt haben, dass Brivaracetam sowohl unmittelbar als auch langanhaltend wirksam und verträglich ist. Somit ist sichergestellt, dass die vollständige Evidenz der klinischen Studien berücksichtigt werden kann.

Um die in Abschnitt 4.2.1 genannte Fragestellung zu beantworten, werden für die Auswahl an klinischen Studien im Folgenden Ein- und Ausschlussgründe definiert und in Tabelle 4-2 abgebildet.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zbAM Brivaracetam

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	1	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in einem Alter von ≥ 4 Jahren bis < 16 Jahren, bei denen eine Zusatztherapie angezeigt ist • Indizierung einer Kombinationstherapie 	1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Indikationen außer Epilepsie • Keine fokalen Anfälle • Primär generalisierte Anfälle • Patienten < 4 Jahren bzw. ≥ 16 Jahren^a • Patienten, die Anfallsfreiheit erreicht haben • Tierexperimentelle Studien

⁷ Zulassung für Kinder ab sechs Jahre.

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Intervention	2	<ul style="list-style-type: none"> • Brivaracetam-Behandlung zusätzlich zur antiepileptischen Basistherapie 	2	<ul style="list-style-type: none"> • Brivaracetam-Behandlung als Monotherapie
Vergleichstherapie	3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit der Vergleichsbehandlung zusätzlich zur antiepileptischen Basistherapie mit einem der als zVT festgelegten Wirkstoffe: Eslicarbazepin^b, Gabapentin^b, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin^b, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid^b 	3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit einem anderen Komparator • Behandlung mit einem nicht zugelassenen Wirkstoff
Endpunkte	4	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt dargestellt <ul style="list-style-type: none"> - Morbidität („50%-Responder-Rate“) - Mortalität - „Unerwünschte Ereignisse“ - „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (<i>PedsQLTM</i>) 	4	<ul style="list-style-type: none"> • Kein patientenrelevanter Endpunkt dargestellt
Studientyp	5	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht randomisierte vergleichende Studien 	5	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Nicht kontrollierte Studien • Fallberichte
Studiendauer	6	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Einschränkung 		
Publikationstyp	7	<ul style="list-style-type: none"> • Verfügbares Dokument enthält für das Dossier relevante und verwertbare Primärdaten (Originalpublikationen von Studiendaten) • Entspricht den TREND Kriterien 	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review • Publikationen ohne Peer-Review, Konferenz-Abstracts etc. zu denen keine Vollpublikationen vorliegen • Registereinträge ohne Ergebnisse
<p>Abkürzungen: <i>PedsQLTM</i> - <i>Pediatric Quality of Life InventoryTM</i>; RCT - <i>Randomized Controlled Trial</i>; TREND - <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>; zVT - zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a: Patientenpopulation, in der keine Patienten in einem Alter von ≥ 4 Jahren bis < 16 Jahren eingeschlossen sind, oder Publikationen und Studien, in denen Daten zur untersuchten Patientenpopulation nicht separat in Altersklassen dargestellt sind.</p> <p>b: Zulassung für Kinder ab sechs Jahre.</p>				

In der Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien konnten keine Publikationen oder Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien für das pädiatrische Anwendungsgebiet von Brivaracetam entsprechen (siehe Abschnitte 4.3.2.2.1.2 und 4.3.2.2.1.3). Daher wurde eine weitere Recherche nach nicht vergleichenden Studien durchgeführt.

Suche nach weiteren Untersuchungen

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren mit Epilepsie, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden und bei denen eine Zusatzbehandlung angezeigt ist.

Intervention und Vergleichstherapie

Die Intervention ist der Wirkstoff Brivaracetam, welcher zusätzlich zur antiepileptischen Basistherapie verabreicht wird. Es werden keine Einschränkungen bzgl. der Vergleichstherapie und der Studiendauer vorgenommen.

Studientyp und Endpunkte

Es wird nach nicht randomisierten, nicht kontrollierten oder Beobachtungsstudien gesucht, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt berichten und die zudem relevante Primärdaten darstellen, die für das Dossier herangezogen werden können.

Die definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen sind in Tabelle 4-3 abgebildet.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach weiteren Untersuchungen (nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien) mit dem zbAM Brivaracetam

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	1	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung in einem Alter von ≥ 4 Jahren bis < 16 Jahren, bei denen eine Zusatztherapie angezeigt ist • Indizierung einer Kombinationstherapie 	1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Indikationen außer Epilepsie • Keine fokalen Anfälle • Primär generalisierte Anfälle • Patienten < 4 Jahren bzw. ≥ 16 Jahren^a • Patienten, die Anfallsfreiheit erreicht haben. • Tierexperimentelle Studien
Intervention	2	<ul style="list-style-type: none"> • Brivaracetam-Behandlung zusätzlich zur antiepileptischen Basistherapie 	2	<ul style="list-style-type: none"> • Brivaracetam-Behandlung als Monotherapie
Vergleichstherapie	3	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Einschränkung 		

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Endpunkte	4	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt dargestellt <ul style="list-style-type: none"> - Morbidität („50%-Responder-Rate“) - Mortalität - „Unerwünschte Ereignisse“ - „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (<i>PedsQLTM</i>) 	4	<ul style="list-style-type: none"> • Kein patientenrelevanter Endpunkt dargestellt
Studientyp	5	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht randomisierte Studien, nicht kontrollierte Studien, Beobachtungsstudien 	5	<ul style="list-style-type: none"> • Alle anderen Studientypen
Studiendauer	6	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Einschränkung 		
Publikationstyp	7	<ul style="list-style-type: none"> • Verfügbares Dokument enthält für das Dossier relevante und verwertbare Primärdaten (Originalpublikationen von Studiendaten) • Entspricht den TREND Kriterien 	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review • Publikationen ohne Peer-Review, Konferenz-Abstracts etc. zu denen keine Vollpublikationen vorliegen • Registereinträge ohne Ergebnisse
<p>Abkürzungen: <i>PedsQLTM</i> - <i>Pediatric Quality of Life InventoryTM</i>; TREND - <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i></p> <p>a: Patientenpopulation, in der keine Patienten in einem Alter von ≥ 4 Jahren bis < 16 Jahren eingeschlossen sind, oder Publikationen und Studien, in denen Daten zur untersuchten Patientenpopulation nicht separat in Altersklassen dargestellt sind.</p>				

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern zu weiteren Untersuchungen sind in den Abschnitten 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

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 systematische Literaturrecherche zur Identifikation von direkt vergleichenden Studien (RCT) zwischen dem zbAM und der zVT wurde über die Plattform OVID in den vom G-BA vorgegebenen Literaturdatenbanken EMBASE, MEDLINE und der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Da die Suche keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Treffer ergab, wurde im Anschluss eine weitere systematische Literaturrecherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien sowie

nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM Brivaracetam durchgeführt. Für die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen wurde die systematische Literaturrecherche auf der Plattform OVID in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und den Cochrane-Datenbanken „Cochrane Central Register of Controlled Trials“, „Cochrane Database of Systematic Reviews“, „Database of Abstracts of Reviews of Effects“, „Health Technology Assessment“ sowie der „NHS Economic Evaluation Database“ durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden an die jeweilige Datenbank angepasst und sind inklusive der Anzahl resultierender Treffer in Anhang 4-A dokumentiert. Es wurden ausschließlich validierte Filter verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2, 4.3.2.2.1.2 und 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](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 Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll

abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

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

Mittels einer Suche nach randomisierten, direkt vergleichenden Studien zwischen Brivaracetam und der zVT konnten keine relevanten Studien identifiziert werden. Es wurden daher weitere Suchen durchgeführt, um nicht randomisierte vergleichende Studien bzw. weitere Studien mit dem zbAM Brivaracetam zu identifizieren.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in den Abschnitten 4.3.1.1.3, 4.3.2.2.1.3 und 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Zur Selektion der Ergebnisse der Studienregistersuchen und systematischen Literaturrecherchen wurden die in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien angewendet. Die Selektion wurde unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Diskrepanzen wurden durch Diskussion geklärt. Wenn nötig, wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen wurden zunächst nach Titel und Abstract selektiert. Aus dieser Selektion resultierende, potenziell relevante Publikationen (bei denen die Kriterien für den Einschluss der Studien anhand der Informationen aus Titel und Abstract erfüllt waren) wurden im Volltext erneut begutachtet und bei erfüllten Einschlusskriterien dem Studienpool hinzugefügt. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert.

Die aus der Suche in Studienregistern als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt. Ausgeschlossene Studien werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

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.

Für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung konnten zwei nicht vergleichende Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam identifiziert werden. Die relevanten Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Hierzu erfolgte eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend der Vorgaben der Dossievorlage, auf Grundlage der relevanten klinischen Studienberichte oder Vollpublikationen (sofern vorhanden). Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Bei einarmigen Studien wird im Allgemeinen von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Daher wird auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Aufgrund der vorliegenden Studienlage werden auch die Ergebnisse relevanter Studien oder Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial im Dossier dargestellt.

Auf eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene im Anhang 4-F wird verzichtet.

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)⁸. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁹ bzw. STROBE-Statements¹⁰ 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 Beschreibung von Design und Methodik inkl. Patientenfluss der eingeschlossenen nicht vergleichenden Zulassungsstudien erfolgt im Anhang 4-E anhand der Items 1 bis 13 des TREND-Statements.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

⁸ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

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.

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien N01263 und N01266 wurden sowohl demografische Daten als auch krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt (Tabelle 4-35 und Text in Abschnitt 4.3.2.3.2.1), um die jeweiligen Patientenkollektive adäquat zu charakterisieren. Die dargestellten Parameter umfassen:

- Alter
- Geschlecht
- Rasse
- Ethnische Herkunft
- Gewicht
- Größe
- BMI (*Body Mass Index*)
- BMI-Kategorie
- Kopfumfang
- Dauer der Erkrankung
- Alter bei Erkrankungsbeginn
- Anzahl vorhergehender Antikonvulsiva¹¹
- Baseline Anzahl der Anfälle¹²
- Anfallstage zu Baseline

Patientenrelevante Endpunkte

Die nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte wurden in den dargestellten Studien untersucht und zur Bestimmung des Zusatznutzens von Brivaracetam herangezogen. Die Operationalisierungen der Endpunkte sind in Abschnitt 4.3.2.2.3 beschrieben.

Morbiditätsendpunkte

„50%-Responder-Rate“

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

¹¹ Antikonvulsiva, die vor Beginn der Studie eingenommen wurden, nicht jedoch während der Studie.

¹² Dieser Parameter wurde nicht in den Studienberichten berichtet.

Unerwünschte Ereignisse

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten „Unerwünschten Ereignisse“ zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017). Um eine umfassende Betrachtung der Verträglichkeit von Brivaracetam zu gewährleisten, werden neben übergeordneten Verträglichkeitsendpunkten („UE-Rate“, „Schwerwiegende UE“, „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE“ und „Todesfälle“) auch einzelne UE zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen. Der Schwellenwert für die Analyse der in Modul 4 des Dossiers dargestellten UE liegt bei einer Inzidenz von mindestens 10%. Die Darstellung der Inzidenz ab $\geq 10\%$ trägt der im Verhältnis zu Erwachsenen kleinen Studienpopulation Rechnung (10% entsprechen jeweils drei Patienten in der Studie N01263 sowie der Langzeit-*follow-up*-Population in der Studie N01266 und zwölf Patienten in der direkt rekrutierten Population der Studie N01266) und soll somit der Übersichtlichkeit dienen. Zusätzlich werden weitere einzelne UE betrachtet und UE, die von speziellem Interesse bei Kindern sind. Eine vollständige Übersicht aller berichteten UE findet sich den Zusatzauswertungen (UCB Pharma GmbH, 2018b; UCB Pharma GmbH, 2018a).

Folgende Verträglichkeitsendpunkte werden dargestellt:

- „Unerwünschte Ereignisse (UE)“:
 - „UE-Rate“ (*Adverse Events*; AE)
 - „Schwerwiegende UE“ (*Serious Adverse Events*; SAE)
 - „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE“ (*Discontinuations due to Adverse Events* [AE])
 - „Todesfälle“
 - „Ergebnisse UE nach Systemorganklasse“ (*System Organ Class*; SOC) und UE (*Preferred Terms*; PT) mit einer Inzidenz von mindestens 10% in einer der Zulassungsstudien von Brivaracetam
 - „UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“ (zusammengesetzt aus *Standardised MedDRA Queries* [SMQ] und PT) definiert von UCB Pharma GmbH:
 - „Potenzial zu Medikamentenmissbrauch und –abhängigkeit“ (*Abuse Potential*)
 - „Angstzustände“ (*Anxiety*)
 - „Verhaltensstörungen“ (*Behavior Disorder*)
 - „Blutkrankheiten“ (*Blood Dyscrasias*)
 - „Kognitive Beeinträchtigung“ (*Cognitive Impairment*)
 - „Depression“ (*Depression*)
 - „Endokrine Funktion oder Geschlechtsreifung“ (*Endocrine Function/Sexual Maturation*)

- „Stürze“ (*Falls*)
 - „Wachstum“ (*Growth*)
 - „Hepatotoxizität“ (*Hepatotoxicity*)
 - „Malignome“ (*Malignancies*)
 - „Entwicklung des Nervensystems“ (*Neurodevelopment*)
 - „Psychose“ (*Psychosis*)
 - „Nierenschaden“ (*Renal Injury*)
 - „Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ (*Severe cutaneous adverse reactions, SCARS*)
 - „Anfallsverschlechterung“ (*Seizure Worsening*)
 - „Suizidalität“ (*Suicidiality*)
- Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“
 - Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF[®]-P“ und „BRIEF[®]“
 - „Schwerwiegende UE nach SOC“

„Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Im Rahmen des Studienprogramms zu Brivaracetam wurde die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in der Studie N01266 anhand des Fragebogens *Pediatric Quality of Life InventoryTM* (PedsQLTM) erhoben.

- „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gemessen anhand des validierten Fragebogens PedsQLTM:
 - „Gesamtscore PedsQLTM“ (*Total Score*)
 - „Psychische Gesundheit“ (*Psychological Health Score*)
 - „Physische Funktionen“ (*Physical Functioning*)
 - „Emotionales Verhalten“ (*Emotional Functioning*)
 - „Soziales Verhalten“ (*Social Functioning*)
 - „Schulische Fähigkeiten“ (*School Functioning*)

Explorative Endpunkte

„Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“

Als ergänzender explorativer Endpunkt wird im Rahmen dieser Nutzenbewertung die Analyse der Pharmakokinetik dargestellt, welche die objektiv bewertbaren biochemischen Eigenschaften von Brivaracetam beschreibt. Der Endpunkt „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“ wurde in der Studie N01263 erhoben.

Folgende Endpunkte werden betrachtet:

- Plasmakonzentration im Blut zum Zeitpunkt der Visiten 3 bis 5 (Tag 7, Tag 14 und Tag 21).

Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte

„50%-Responder-Rate“

Die fokale Epilepsie ist eine altersunabhängige, neurologische Erkrankung, die die Lebensqualität betroffener Patienten erheblich einschränkt, Mortalität und Morbidität beeinflusst und für die Psyche eine enorme Belastung darstellt (Sperling, 2004; Wiebe, 2006; Villanueva et al., 2013; Garcia et al., 2015). Obwohl häufig nicht direkt lebensbedrohlich, geht Epilepsie mit einer im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöhten Mortalität und Morbidität einher. So zeigen aktuelle Studien, dass Epilepsiepatienten aller Altersgruppen, verglichen mit der Normalbevölkerung oder nicht erkrankten Geschwistern, ein deutlich erhöhtes Risiko haben, vorzeitig zu sterben (Sander & Bell, 2004; Sperling, 2004; Neligan et al., 2011; Fazel et al., 2013). In der Studie von Berg et al. (2013) konnte in der pädiatrischen Population eine fünf- bis zehnfach erhöhte Mortalitätsrate beobachtet werden. Die erhöhte Mortalität resultiert sowohl aus den Anfällen selbst als direkte Folge des *Status epilepticus*, aus Unfällen während eines Anfalles durch Kontrollverlust, aus Suizid oder plötzlichem unerwarteten Tod bei Epilepsie (SUDEP; *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*), als auch aus den der Epilepsie zugrundeliegenden Erkrankungen (Sander & Bell, 2004; Sperling, 2004; Fazel et al., 2013). Wie bei Erwachsenen haben auch Kinder mit Epilepsie ein höheres Risiko eines anfallsbedingten Todes oder SUDEP im Vergleich zur nicht erkrankten Bevölkerung. Eine therapieresistente Epilepsie gilt als Risikofaktor; verglichen mit Erwachsenen ist die Inzidenz eines SUDEP bei Kindern allerdings wesentlich geringer (0,2 bis 0,3 pro 1.000 Kindern im Jahr) (Shankar et al., 2017).

Weitaus häufiger als tödliche Anfallsverläufe sind Verletzungen durch anfallsbedingte Zwischenfälle, die besonders bei einhergehendem Bewusstseinsverlust ein hohes Unfallrisiko bergen (Sperling, 2004; Nei & Bagla, 2007; de Boer et al., 2008). Häufige, durch anfallsbedingte Unfälle erlittene Verletzungen sind Frakturen, Prellungen und Verbrennungen (de Boer et al., 2008).

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

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

„Unerwünschte Ereignisse“

Die Beurteilung von UE einer medikamentösen medizinischen Intervention erfolgt zur Nutzen-Risiko Bewertung. Bei Antikonvulsiva handelt es sich um Substanzen mit einem zentralnervösen Ansatzpunkt. UE aus dem neurologischen Spektrum (wie z. B. Schwindelgefühl, Gleichgewichtsstörungen, Doppelsehen und Übelkeit) werden von

Patienten als belastend empfunden, vermindern die Lebensqualität und sind somit patientenrelevant. Auch SUE sind durch die Schwere des Auftretens (Tod, Hospitalisierung, lebensbedrohliches Ereignis) von besonderem Interesse und von direkter Patientenrelevanz.

Von besonderem Interesse bei Kindern sind zudem Faktoren, die sich während Wachstum und Pubertät auf die Reifung der sozial-emotionalen Kompetenz und die körperliche Entwicklung auswirken oder ausprägen können.

Für Mädchen in der Pubertät stellt die Entwicklung des Hormonsystems eine besondere Situation dar. So kann es mit Beginn der Pubertät oder während des Menstruationszyklus zu Veränderungen der Anfallshäufigkeit und -schwere kommen (Morrell, 2002). Da bei Mädchen in der Regel die Pubertät und die damit einhergehenden hormonellen Umstellungen früher als bei Jungen beginnen, muss auch früher auf die neuen Bedürfnisse der antikonvulsiven Therapie bei diesen jungen Patientinnen eingegangen werden (Zupanc & Haut, 2008). Im Laufe der Pubertät setzen Wachstumsschübe, Gewichtsveränderungen und eine Veränderung der Proportionen von Muskeln, Fett und Knochen ein. Zum einen beeinflussen diese körperlichen Veränderungen die Plasmaspiegel der Antikonvulsiva, zum anderen hat die hormonelle Umstellung im Laufe der Pubertät einen direkten Einfluss auf die Epilepsie und kann mit Veränderungen der Anfallshäufigkeit oder auch der epileptischen Erstmanifestation einhergehen (Cramer et al., 2007; Zupanc & Haut, 2008; Rinnert, 2010).

In Studien wurde postuliert, dass einige Antikonvulsiva einen Effekt auf knochenbildende (Osteoblasten) und knochenabbauende Zellen (Osteoklasten) haben, auf Vitamin D oder andere Hormone des Knochenmetabolismus (Cansu, 2010) und damit einen Einfluss auf das Wachstum der Kinder mit Epilepsie. Die Einnahme von Antikonvulsiva kann zudem zu einem Gewichtsverlust oder einer Gewichtszunahme führen. Ein Gewichtsverlust kann dabei ein vermindertes Wachstum vor allem bei Kindern und Jugendlichen bewirken. Eine Gewichtszunahme ist dabei mit dem Potenzial assoziiert, eine Dyslipidämie, Hypertonie oder Diabetes zu entwickeln (Cansu, 2010). Vor allem während der Pubertät ist eine Gewichtszunahme von Bedeutung, da ein gestörtes Selbstbild zu einem verminderten Selbstbewusstsein und einer Nichteinhaltung der Behandlung führen kann. Dementsprechend werden Epilepsien häufig von Komorbiditäten, wie z. B. Depressionen oder Angststörungen begleitet (Jones et al., 2007; HGC GesundheitsConsult, 2015; DGN, 2017).

Bei Epilepsiepatienten kann es zudem zu Auffälligkeiten in der Kognition kommen. Etwa 70% aller Kinder mit Epilepsie gelten als kognitiv normal entwickelt. Eine Intelligenzminderung (Intelligenzquotient (IQ) <70) tritt aber als häufigste Komorbidität in Erscheinung (Neubauer, 2008). Auch bei Kindern mit einem durchschnittlichen IQ können aufgrund von Aufmerksamkeitsproblemen oder Teilleistungsstörungen (z. B. im Bereich der visuell-räumlichen Wahrnehmung, der Sprache oder der Gedächtnisfunktionen) Schwierigkeiten in der Schule entstehen (Neubauer, 2008). In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit Epilepsie treten bei ca. 20 bis 35% Verhaltensstörungen bzw. psychiatrische Auffälligkeiten wie z. B. Irritabilität, Hyperaktivität, Konzentrationsschwierigkeiten, Impulsivität, Aggressivität, sozialer Rückzug oder antisoziales Verhalten auf (Panzer et al., 2015). Als Ursachen für kognitive und psychiatrische Auffälligkeiten können unter anderem

die zugrundeliegende Hirnschädigung, die epileptischen Anfälle selbst oder Nebenwirkungen der Antikonvulsiva genannt werden, aber auch soziale Folgeschäden der Krankheit wie z. B. Isolation oder Stigmatisierung spielen hier eine Rolle (DGfE, 2015; Panzer et al., 2015).

Die Endpunkte zu Kognition und Verhaltensauffälligkeiten werden im Folgenden auch anhand der validierten Fragebögen „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“ sowie „BRIEF®-P“ und „BRIEF®“ gemessen (Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA), 2018; PAR, 2018b; PAR, 2018a).

Die in diesem Nutzendossier dargestellten Endpunkte zur Verträglichkeit sind von allgemeinem und besonderem Interesse bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie und patientenrelevant für diese Patienten.

„Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gemessen anhand des validierten Fragebogens PedsQL™

„Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist als multidimensionales Konzept zu verstehen, das neben der physischen Gesundheit auch die psychische Verfassung und die sozialen Beziehungen des Individuums berücksichtigt. Bei Epilepsiepatienten können eine Reihe von Faktoren die persönliche Wahrnehmung der eigenen Lebensqualität beeinflussen: Abhängig von Anfallsschwere und Anfallsfrequenz können epileptische Anfälle zusätzlich zu den körperlichen Beeinträchtigungen mit schweren psychosozialen Belastungen für die Patienten einhergehen. Die Unberechenbarkeit des Auftretens der Anfälle sowie gesellschaftliche Vorurteile können zu Stigmatisierung und sozialer Isolation führen (de Boer et al., 2008; Taylor et al., 2011; Bellon et al., 2013; Fiest et al., 2014). In vielen Ländern sind Vorurteile gegen und Benachteiligung von Patienten mit Epilepsie weit verbreitet (de Boer et al., 2008; Fiest et al., 2014). Die physischen und psychischen Beeinträchtigungen von Menschen mit Epilepsie werden auch vom Gesetzgeber als so schwerwiegend eingestuft, dass sie im Sozialrecht Berücksichtigung finden. Vor dem Gesetz gelten Menschen als behindert, „wenn ihre körperliche Funktion, geistige Fähigkeit oder seelische Gesundheit mit hoher Wahrscheinlichkeit länger als sechs Monate von dem für das Lebensalter typischen Zustand abweichen und daher ihre Teilhabe am Leben in der Gesellschaft beeinträchtigt ist“ (SGB IX, 2001). Die Furcht vor Anfällen kann darüber hinaus die Patienten so weit verunsichern, dass die Öffentlichkeit gemieden und die soziale Ausgrenzung somit weiter verstärkt wird.

Die Erfassung psychischer, emotionaler oder sozialer Aspekte sowie der schulischen Leistungsfähigkeit und anderer Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist daher ein wichtiges Kriterium klinischer Studien und für die Kinder und Jugendlichen als direkt patientenrelevant anzusehen.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde für Brivaracetam anhand des validierten Fragebogens PedsQL™ gemessen, der für pädiatrische Patientenpopulationen, inklusive solcher mit akuten und chronischen Gesundheitszuständen, geeignet ist (Varni et al., 1999; Varni & Limbers, 2009). Der Basis-Fragebogen enthält 23 Fragen zur psychischen Gesundheit, zu physischen Funktionen, emotionalem und sozialem Verhalten und schulischen Fähigkeiten und ist in verschiedenen Versionen für die Altersstufen der Kleinkinder (zwei bis

vier Jahre), Vorschulkinder (fünf bis sieben Jahre), Schulkinder (acht bis zwölf Jahre) und Jugendlichen (13 bis 18 Jahre) verfügbar. Der PedsQL™ beinhaltet solche Fragen, die über die verschiedenen Altersgruppen hinweg von allgemeinem Belang sind. Patienten im Alter von fünf bis 18 Jahren berichten die Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität selbstständig, für Patienten von zwei bis 18 Jahren gibt es auch die Möglichkeit zur Beantwortung der Fragen durch den Erziehungsberechtigten (Varni & Limbers, 2009). Der PedsQL™ wird retrospektiv für die vergangenen vier Wochen erhoben, individuelle Fragen wurden mittels einer 5-Punkte Likert Skala gezählt (Kategorien: nie, fast nie, manchmal, oft, immer). Der Gesamtscore PedsQL™ von 0 bis 100 Punkten wird durch die Summe der Rohwerte kalkuliert, wobei höhere Werte auf ein besseres Wohlbefinden und damit eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweisen. Der minimale klinisch relevante Unterschied liegt für selbst berichtete Fragebögen bei einer Änderung um mindestens 4,4 Punkte und bei Beantwortung durch den stellvertretenden Erziehungsberechtigten bei einer Änderung um mindestens 4,5 Punkte (Varni & Limbers, 2009).

„Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“

Für eine wirksame und sichere Therapie ist die Kenntnis der pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneimittels und seiner aktiven Metaboliten essentiell.

Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen Erwachsenen und Kindern bestimmter Altersgruppen können erwartet werden, da durch die kindliche Entwicklung und den Wachstumsprozess die Arzneimitteldisposition beeinflusst werden kann (Kearns et al., 2003). Als Einflussfaktoren dafür können z. B. Entwicklungsprozesse im Metabolismus, Verhältnis von Körperfett und Wasser im Körper, die Wachstumsrate und die Funktionsfähigkeit der Organe zählen. Daher ist die Durchführung von pharmakokinetischen Studien zwingend notwendig, um den Einfluss potenzieller altersspezifischer Unterschiede einschätzen zu können (Mulugeta et al., 2016).

Als ergänzender Endpunkt wird die „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“ im Rahmen dieser Nutzenbewertung dargestellt. Dabei handelt es sich nicht um einen direkt patientenrelevanten, sondern vielmehr um einen explorativen Endpunkt zur Ermittlung der optimalen Dosierung von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren. Untersucht werden in diesem Zusammenhang die Absorption des Arzneistoffes, die Distribution des Wirkstoffs im Körper, die biochemische Metabolisierung sowie die Exkretion aus dem Körper.

Bei der Auswertung der dargestellten pharmakokinetischen Daten ist zu berücksichtigen, dass die tägliche Dosis von Brivaracetam über den Zeitraum der Visiten 3 bis 5 (Tag 7 bis 21) gemäß den Angaben in Tabelle 4-4 gesteigert wurde.

Tabelle 4-4: Brivaracetam-Dosierung in den Visiten 3 bis 5 zur Bestimmung der „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“

Zeitpunkt in der Evaluationsphase (Visiten zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt)	Dosierung
Visite 3 (Tag 7)	≥8 Jahre: ~0,4 mg/kg KG zweimal täglich=0,8 mg/kg KG/Tag <8 Jahre: ~0,5 mg/kg KG zweimal täglich=1,0 mg/kg KG/Tag
Visite 4 (Tag 14)	≥8 Jahre: ~0,8 mg/kg KG zweimal täglich=1,6 mg/kg KG/Tag <8 Jahre: ~1,0 mg/kg KG zweimal täglich=2,0 mg/kg KG/Tag
Visite 5 (Tag 21)	≥8 Jahre: ~1,6 mg/kg KG zweimal täglich=3,2 mg/kg KG/Tag <8 Jahre: ~2,0 mg/kg KG zweimal täglich=4,0 mg/kg KG/Tag
Anmerkung: Die jeweilige tägliche Dosis hat folgende Brivaracetam-Konzentrationen nicht überschritten: 50 mg/Tag, 100 mg/Tag, und 200 mg/Tag. Abkürzungen: KG – Körpergewicht	

Plasmaproben der Patienten wurden vor und nach Gabe von Brivaracetam zu unterschiedlichen Zeiten (früher Morgen, später Morgen, Nachmittag) erfasst.

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 Effekten¹³ 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

¹³ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

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 verwendet¹⁴ 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 Heterogenität¹⁵ 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.

Da die betrachteten Studien einarmig sind, können keine Effektschätzer berichtet werden, die das zu bewertende Arzneimittel mit der zVT vergleichen, somit werden auch keine Meta-Analysen 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Da nur einfache deskriptive Verfahren und keine Effektschätzer verwendet werden, werden keine Sensitivitätsanalysen 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.

Auf eine Darstellung von Subgruppen wird verzichtet, da kein statistischer Nachweis eines differenziellen Einflusses von subgruppenbildenden Faktoren möglich ist.

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 möglich¹⁶. 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“¹⁷, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁸ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁹, 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 ist²⁰.

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 untersuchen²¹.

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.*

¹⁶ 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.

¹⁷ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁸ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

²⁰ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

²¹ 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.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte keine direkt vergleichende Studie mit Brivaracetam und der zVT identifiziert werden. Die eingeschlossenen Studien des zbAM sind einarmige, nicht vergleichende Studien. Es kann daher kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden. Die methodische Beschreibung eines indirekten Vergleiches entfällt.

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 4-5: 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
Es wurde keine relevante RCT durchgeführt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Informationen in Tabelle 4-5 ist der 24. Mai 2018. Es wurde keine relevante RCT für die vorliegende Nutzenbewertung der Indikationserweiterung von Brivaracetam für Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: 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.

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 24. Mai 2018 nach direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien zu Brivaracetam ergab insgesamt 297 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 113 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 184 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden alle 184 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche keine relevanten Publikationen für einen direkten Vergleich von Brivaracetam mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abbildung 1).

Das Ergebnis der Suche nach weiteren Studien ist den Abschnitten 4.3.2.2.1.2 und 4.3.2.3.1.2 zu entnehmen.

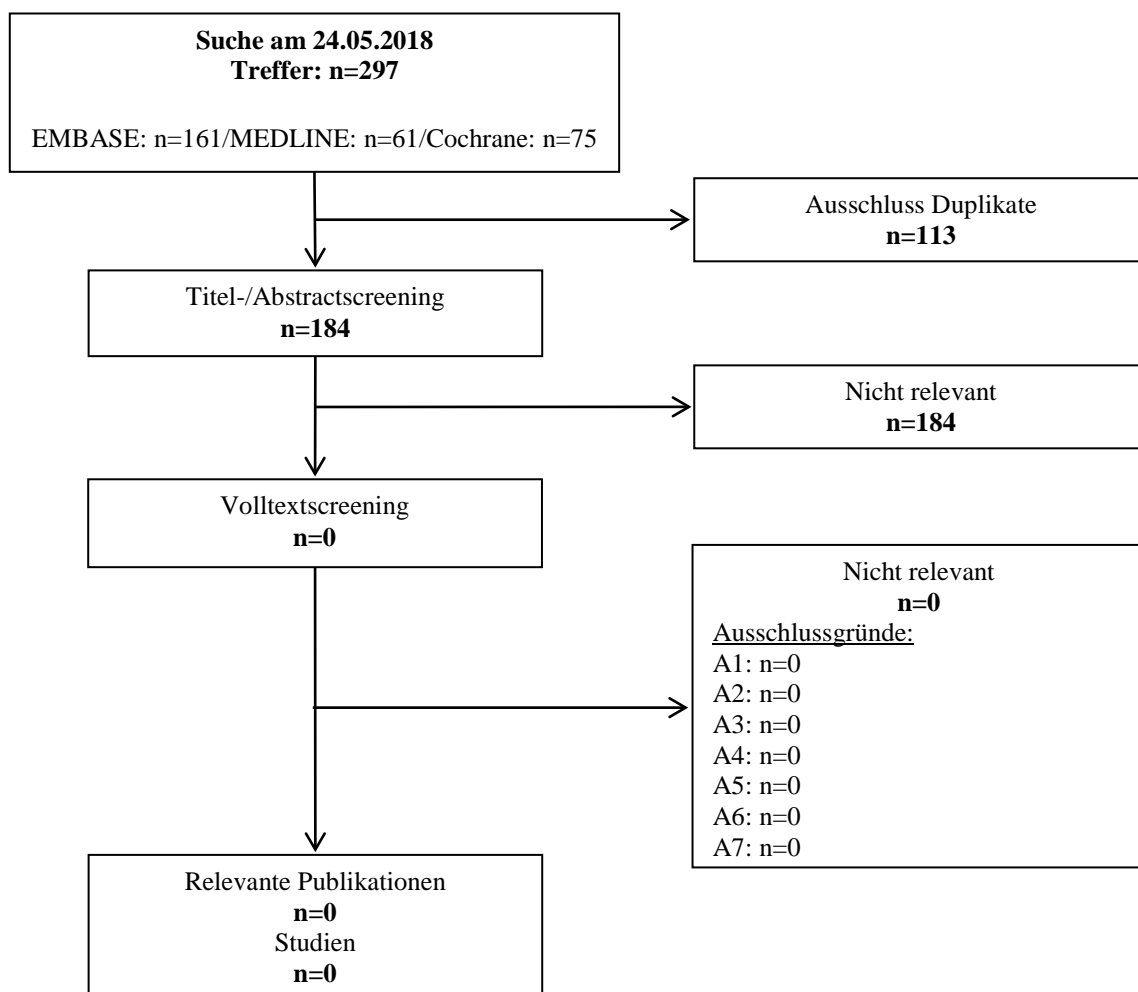


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

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

Die Suche in den Studienregistern ergab keine relevanten Studien für einen direkten Vergleich von Brivaracetam mit der zVT (Tabelle 4-7).

Das Ergebnis der Suche nach weiteren Studien ist den Abschnitten 4.3.2.2.1.3 und 4.3.2.3.1.3 zu entnehmen.

Tabelle 4-7: 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)
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.				
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 4-7 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 in Tabelle 4-7 ist der 24. Mai 2018.

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 4-8: 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])
placebokontrolliert						
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.						
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.				

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung der Indikationserweiterung von Brivaracetam für Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren konnte keine relevante RCT identifiziert werden.

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 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die vorliegende Nutzenbewertung der Indikationserweiterung von Brivaracetam für Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren konnte keine relevante RCT identifiziert 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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.					

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.

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Es wurde keine relevante RCT identifiziert.

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die vorliegende Nutzenbewertung der Indikationserweiterung von Brivaracetam für Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren konnte keine relevante RCT identifiziert werden.

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 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.	

Für die vorliegende Nutzenbewertung der Indikationserweiterung von Brivaracetam für Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren konnte keine relevante RCT identifiziert werden.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für die vorliegende Nutzenbewertung der Indikationserweiterung von Brivaracetam für Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren konnte keine relevante RCT identifiziert werden.

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

4.3.1.3.2 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung der Indikationserweiterung von Brivaracetam für Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren konnte keine relevante RCT identifiziert werden.

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung der Indikationserweiterung von Brivaracetam für Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren konnte keine relevante RCT identifiziert werden.

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-18: 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>
Nicht zutreffend.					

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 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 <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
Nicht zutreffend.						

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 4-21: 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)
Nicht zutreffend.	

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*

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (nicht randomisierte vergleichende Studien), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (nicht randomisierte vergleichende Studien), 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 nicht randomisierte vergleichende Studien, 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 nicht randomisierte vergleichende Studien, 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 nicht randomisierte vergleichende Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, 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 4-22: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Es wurde keine relevante nicht randomisierte vergleichende Studie durchgeführt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-22 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-22 ist der 24. Mai 2018. Es wurde keine relevante nicht randomisierte vergleichende Studie für die vorliegende Nutzenbewertung der Indikationserweiterung von Brivaracetam für Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-22 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.2.1.2 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.

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 24. Mai 2018 nach nicht randomisierten vergleichenden Studien zu Brivaracetam ergab insgesamt 663 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 220 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 473 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 472 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet. Der begründete Ausschluss der Publikation erfolgte anhand der prädefinierten Selektionskriterien. Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche auch keine relevanten Publikationen zu nicht randomisierten vergleichenden Studien, die für einen direkten Vergleich von Brivaracetam mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie genutzt werden können (Abbildung 3).

Das Ergebnis der Suche nach weiteren Studien ist dem Abschnitt 4.3.2.3.1.2 zu entnehmen.

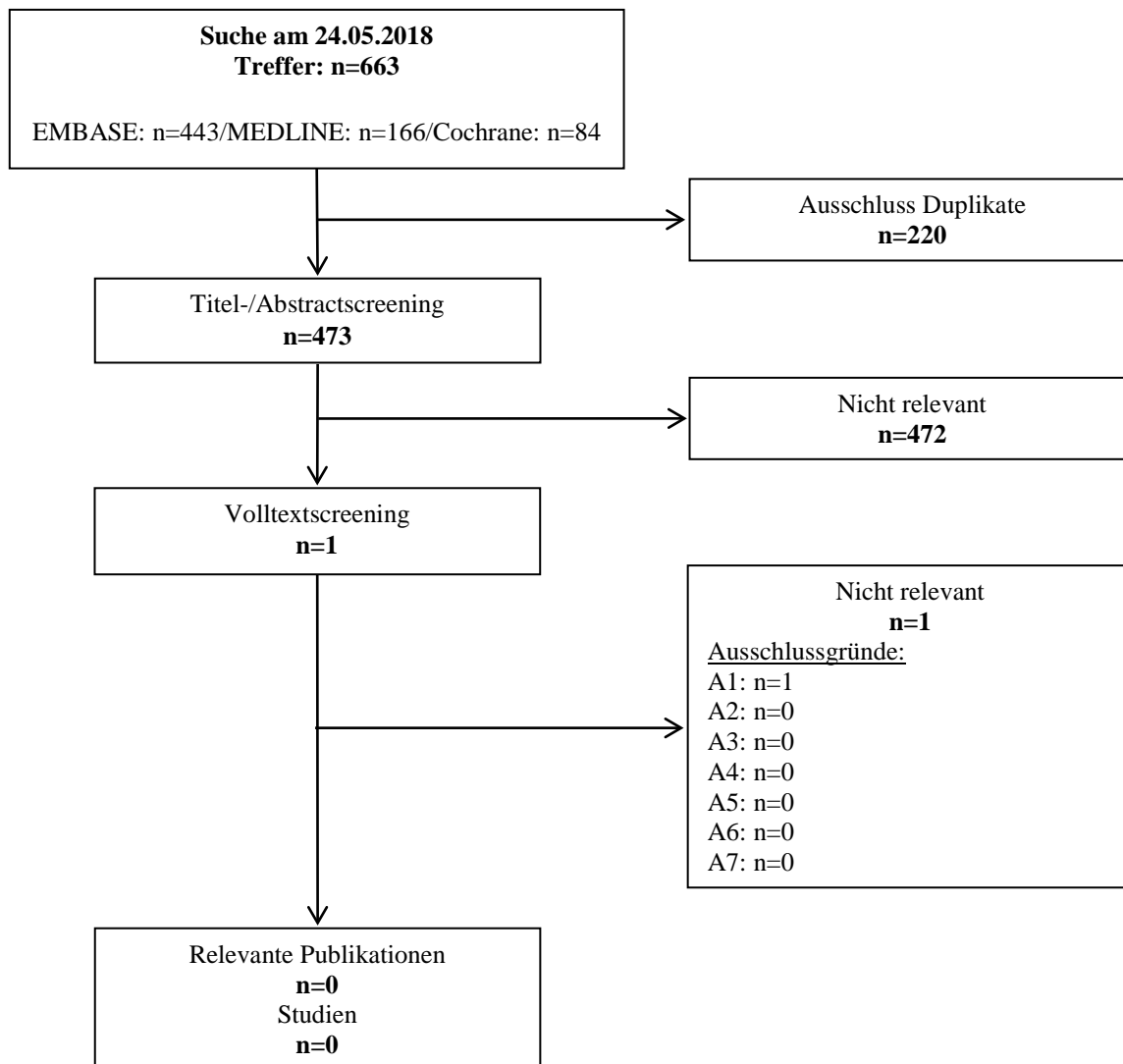


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.2.1.3 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 4-22) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

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

Die Suche in den Studienregistern ergab keine relevanten Studien für einen direkten Vergleich von Brivaracetam mit der zVT (Tabelle 4-24).

Das Ergebnis der Suche nach weiteren Studien ist dem Abschnitt 4.3.2.3.1.3 zu entnehmen.

Tabelle 4-24: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien 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)
Es wurde keine relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert.				
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 4-24 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 in Tabelle 4-24 ist der 24. Mai 2018.

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.2.1.1, 4.3.2.2.1.2 und 4.3.2.2.1.3) 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 4-25: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien 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])
placebokontrolliert						
Es wurde keine relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es wurde keine relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert.						
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.						

4.3.2.2 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 4-26: 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		
Nicht zutreffend.						

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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

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*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
N01263	ja	ja	abgeschlossen	20 Monate + 11 Tage Juli 2011–März 2013 Behandlungsdauer: maximal 5 Wochen (alternativ 3 Wochen Behandlungsdauer und Übergang in Langzeitstudie N01266)	Brivaracetam oral als Lösung zum Einnehmen <u>Patienten <8 Jahre:</u> 0,5 mg/kg KG bis 2 mg/kg KG zweimal täglich maximal 50 mg bis 200 mg pro Tag <u>Patienten ≥8 Jahre bis <16 Jahre:</u> 0,4 mg/kg KG bis 1,6 mg/kg KG zweimal täglich maximal 50 mg bis 200 mg pro Tag
N01266	ja	ja	laufend	Voraussichtlich 10 Jahre und 3 Monate Juli 2011–Oktober 2021 Behandlungsdauer pro Patient: mindestens 3 Jahre, sofern der Patient die Studie nicht vorzeitig verlässt Zeitpunkt des Interimberichts: 15. März 2017	Brivaracetam oral als Lösung zum Einnehmen oder Tabletten <u>Langzeit-follow-up-Population:</u> mindestens 0,8 mg/kg KG/Tag maximal 5,0 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag bei einem Körpergewicht >40 kg (Änderung mit Protokoll Amendment 4 vom 10.12.2013; vorherige maximale Dosis 4,0 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag bei einem Körpergewicht >50 kg) <u>Direkt eingeschlossene Population:</u> mindestens 1 mg/kg KG/Tag maximal 5,0 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag bei einem Körpergewicht >40 kg (Änderung mit Protokoll Amendment 4 vom

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					10.12.2013; vorherige maximale Dosis 4,0 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag bei einem Körpergewicht >50 kg)
EP0065	nein ^a	ja	laufend	Voraussichtlich 1 Jahr und 11 Monate April 2018 – Februar 2020 Behandlungsdauer: maximal 44 Tage	Brivaracetam als 15-minütige Infusion oder als intravenöser Bolus (bis zu 2-minütige Infusion)
Abkürzungen: KG – Körpergewicht a: Zulassungsstudie in den USA					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-29 ist der 24. Mai 2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-29 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EP0065	Die Studie hat erst vor Kurzem begonnen, sodass zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers noch keine Ergebnisse vorlagen.

4.3.2.3.1.2 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.

Die bibliografische Literaturrecherche vom 24. Mai 2018 nach weiteren Untersuchungen zu Brivaracetam ergab insgesamt 663 Treffer. Nach Sichtung der Treffer wurden 220 Duplikate ausgeschlossen. Die verbleibenden 473 Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Die Selektionskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Auf Basis der Informationen aus Titel und, soweit vorhanden, Abstract wurden 471 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden zwei Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Der begründete Ausschluss der Publikationen erfolgte anhand der prädefinierten Selektionskriterien. Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche keine relevanten Publikationen zu weiteren Untersuchungen (Abbildung 4).

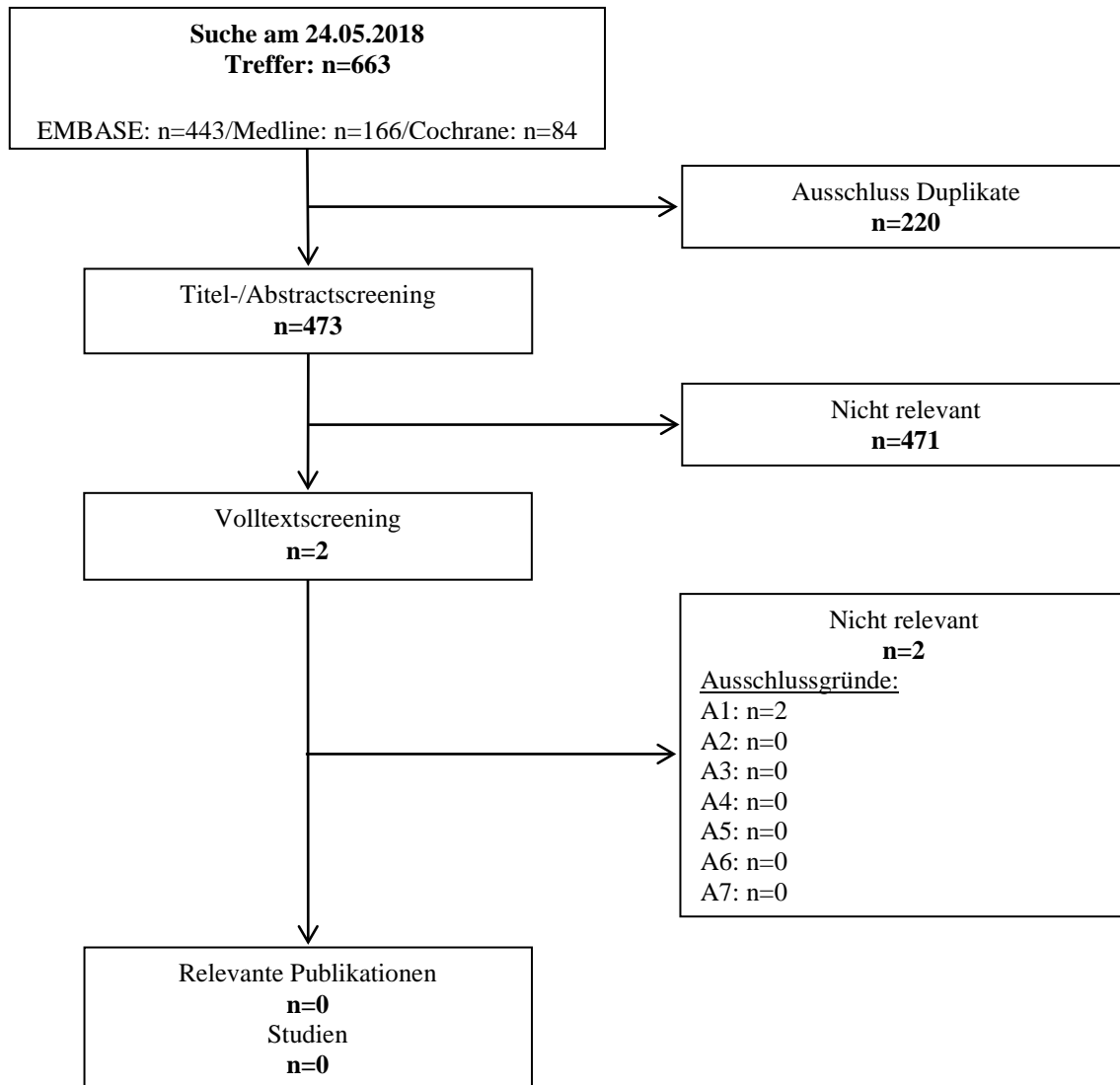


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 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 4-29) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Es wurde, wie nachfolgend dargestellt, eine zusätzliche Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den gängigen medizinischen Studienregistern durchgeführt.

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

Das Ergebnis der Recherche ist in Tabelle 4-31 dokumentiert.

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

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen 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 N01263	Clinicaltrials.gov [NCT00422422] (clinicaltrials.gov, 2017) ICTRP [NCT00422422] (ICTRP, 2017) EU-CTR [EUCTR2006-006536-22] (EU-CTR, 2013)	ja	nein ^b	abgeschlossen
Studie N01266	Clinicaltrials.gov [NCT01364597] (clinicaltrials.gov, 2018) ICTRP [NCT01364597] (ICTRP, 2018a) [EUCTR2011-000374-60-BE] (ICTRP, 2018b) EU-CTR [EUCTR2011-000374-60] (EU-CTR, 2014)	ja	nein	laufend

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

b: Bei der bibliografischen Literaturrecherche wurden zwei Publikationen zur Studie N01263 identifiziert (Schoemaker et al., 2017b; Schoemaker et al., 2017a). Da diese Publikationen Daten zur Pharmakokinetik betrachten und somit keine Analyse patientenrelevanter Endpunkte enthalten, wurden beide Publikationen bei der bibliografischen Literaturrecherche ausgeschlossen. Daten zur „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“ werden explorativ in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 dargestellt.

EU-CTR: Europäische Union-Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 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 Informationen in Tabelle 4-31 ist der 24. Mai 2018.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) 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 4-32: Studienpool – Weitere Unterlagen 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])
Nicht randomisiert, nicht kontrolliert						
Studie N01263	ja	ja	nein	ja (UCB Pharma SA, 2013)	ja (EU-CTR, 2013; clinicaltrials.gov, 2017; ICTRP, 2017)	nein ^d
Studie N01266	ja	ja	nein	ja (UCB Pharma SA, 2017)	ja (EU-CTR, 2014; clinicaltrials.gov, 2018; ICTRP, 2018b; ICTRP, 2018a)	nein
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Bei der bibliografischen Literaturrecherche wurden zwei Publikationen zur Studie N01263 identifiziert (Schoemaker et al., 2017b; Schoemaker et al., 2017a). Da diese Publikationen Daten zur Pharmakokinetik betrachten und somit keine Analyse patientenrelevanter Endpunkte enthalten, wurden beide Publikationen bei der bibliografischen Literaturrecherche ausgeschlossen. Daten zur „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“ werden explorativ in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 dargestellt.</p>						

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])
EU-CTR: Europäische Union-Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform						

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.

4.3.2.3.2.1 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 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^b
N01263	Offen, einarmig, Phase 2a	Epilepsiepatienten (≥1 Monat und <16 Jahre) gemäß ILAE- Klassifikation gemäß Ein- und Ausschlusskriterien	30 Patienten im Alter von ≥1 Monat bis <2 Jahre, 52 Patienten im Alter von ≥2 bis <12 Jahre 18 Patienten im Alter von ≥12 bis <16 Jahre	Baseline: 1 Woche Behandlungsphase: maximal 5 Wochen Evaluationsphase: 3 Wochen (mit Auftitrierung mit 3 festgelegten steigenden Brivaracetam- Dosen) anschließend entweder bis zu 2 Wochen Abtitrations- und 2 Wochen Dosis-freie Sicherheitsphase, oder Übertritt in offene unkontrollierte Langzeitstudie N01266. Gesamtzeit der Studie pro Patient: 8 Wochen.	29 Studienzentren in USA, Mexiko, Belgien, Tschechische Republik, Polen und Spanien 07/2011–03/2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> Pharmakokinetik: Plasmakonzentration von Brivaracetam und dessen Metaboliten, sowie die Plasmakonzentrationen begleitender Antikonvulsiva sowie Bewertung der Zusammenhänge mit physiologischen entwicklungsbedingten Variablen und Entwicklung von Dosisanpassungen. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <u>Sicherheit und Verträglichkeit:</u> - UE - Sicherheits-Labortests - Elektrokardiogramme (EKG) - Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur) - Physische (einschließlich Tanner- Skala) und neurologische Untersuchungen - Psychiatrischer und mentaler Status - Körpergewicht und Größe - Achenbach <i>Child Behavior Checklist</i> (CBCL) zur Baseline für Patienten im Alter ≥18 Monate um das Verhalten einzuschätzen <u>Wirksamkeit:</u> - Patienten im Alter von 2 Jahren und

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^b
						<p>älter: Ansprechrage für die Anzahl an Tagen mit Anfällen, basierend auf 50% Reduktion von Baseline zum Ende der Evaluationsphase, standardisiert zu einer 28 Tage Laufzeit basierend auf dem Anfallstagebuch (<i>Daily Record Card, DRC</i>)</p>
N01266	Offen, einarmig, Langzeitstudie, Phase 3-Studie	<p>Patienten, die von der Studie N01263 sowie aus zukünftigen pädiatrischen Studien übertreten: <16 Jahre bei Eintritt in die vorherige Studie mit Epilepsie gemäß Ein- und Ausschlusskriterien</p> <p>neu eingeschlossene Patienten: ≥4 und <17 Jahre mit fokaler Epilepsie</p>	<p>Noch andauernd, bis zu 600 Patienten, bisher: 219</p>	<p>Patienten, aus der Studie N01263: Evaluationsphase mit individueller Dosis aus N01263; Evaluationsphase pro Patient mindestens 3 Jahre, sofern der Patient die Studie nicht vorzeitig verlässt</p> <p>Neu eingeschlossene Patienten: Aufitritationsphase: bis zu 3 Wochen Evaluationsphase pro Patient: mindestens 3 Jahre, sofern der Patient die Studie</p>	<p>Bisher 82 Studienzentren in Nordamerika, Lateinamerika, West- und Osteuropa Seit 07/2011, geplant bis Oktober 2021</p>	<p><u>Endpunkte:</u> Sicherheit und Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UE - Sicherheits-Labortests - Plasmakonzentration von Brivaracetam und Phenytoin (falls zutreffend) - EKG - Physische (einschließlich Tanner-Skala, falls anwendbar, abhängig vom Entwicklungsstand des Patienten) und neurologische Untersuchungen - Psychiatrischer und mentaler Status - Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur) - Körpergewicht und Größe - Beurteilung zur Suizidalität - Beurteilung der Effekte von Brivaracetam auf das Verhalten mittels Achenbach CBCL bei

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^b
				nicht vorzeitig verlässt Bei vorzeitigem Verlassen der Studie: Abtrationsphase: maximal 4 Wochen und Dosis-freie Sicherheitsphase: 2 Wochen		Patienten im Alter ≥ 18 Monate - Untersuchung der Effekte von Brivaracetam auf die Kognition mittels <i>Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool Version/Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF®-P/BRIEF®)</i> bei Patienten im Alter ≥ 2 Jahre. - Untersuchung des Effekts von Brivaracetam auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des PedsQL TM bei Patienten im Alter ≥ 2 Jahre. <u>Wirksamkeit:</u> Bewertungen zur Wirksamkeit sind in der Interimsanalyse nicht enthalten. Für die finale Analyse sind geplant: - 50% Responderrate - Absolute und prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz - Anfallsfreiheitsrate - Anteil anfallsfreier Tage

Abkürzungen: BRIEF®-P/BRIEF® - *Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool Version/Behavior Rating Inventory of Executive Function*; CBCL - *Child Behavior Checklist*; DRC - *Daily Record Card*; EEG - *Elektroenzephalogramm*; EKG - *Elektrokardiogramm*; ILAE - *International League Against Epilepsy*; LTFU - *Long-term follow-up*; PedsQLTM - *Pediatric Quality of LifeTM*; UE - *Unerwünschtes Ereignis*

a: Bei den dargestellten weiteren Untersuchungen handelt es sich um nicht randomisierte Studien.

b: Es werden nur die für die Zulassungspopulation, d. h. für Patienten von ≥ 4 und < 16 Jahren mit fokaler Epilepsie, relevanten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brivaracetam Gruppe 1	Brivaracetam Gruppe 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
N01263	<p>Patienten <8 Jahre</p> <p>Baseline: 1 Woche</p> <p>Evaluationsphase: 3 Wochen Woche 1: 0,5 mg/kg KG zweimal täglich Woche 2: 1 mg/kg KG zweimal täglich Woche 3: 2 mg/kg KG zweimal täglich</p> <p>Die Dosis wird dem Körpergewicht angepasst, darf aber nicht 50 mg (Woche 1), bzw. 100 mg (Woche 2) oder 200 mg (Woche 3) pro Tag überschreiten. Patienten erhalten eine Lösung zum Einnehmen.</p> <p>Abtitrationsphase: je nach maximalem Dosislevel bis zu 2 Wochen: Höchstes Dosislevel 4 mg/kg KG/Tag: Woche 1: 1 mg/kg KG zweimal täglich Woche 2: 0,5 mg/kg KG zweimal täglich Höchstes Dosislevel 2 mg/kg KG/Tag: Woche 1: 0,5 mg/kg KG zweimal täglich</p> <p>Dosis-freie Sicherheitsphase: 2 Wochen oder Übertritt in offene unkontrollierte Langzeitstudie N01266</p>	<p>Patienten ≥8 Jahre und <16 Jahre</p> <p>Baseline: 1 Woche</p> <p>Evaluationsphase: 3 Wochen Woche 1: 0,4 mg/kg KG zweimal täglich Woche 2: 0,8 mg/kg KG zweimal täglich Woche 3: 1,6 mg/kg KG zweimal täglich</p> <p>Die Dosis wird dem Körpergewicht angepasst, darf aber nicht 50 mg (Woche 1), bzw. 100 mg (Woche 2) oder 200 mg (Woche 3) pro Tag überschreiten. Patienten erhalten eine Lösung zum Einnehmen.</p> <p>Abtitrationsphase: : je nach maximalem Dosislevel bis zu 2 Wochen: Höchstes Dosislevel 3,2 mg/kg KG/Tag: Woche 1: 0,8 mg/kg KG zweimal täglich Woche 2: 0,4 mg/kg KG zweimal täglich Höchstes Dosislevel 1,6 mg/kg KG/Tag: Woche 1: 0,4 mg/kg KG zweimal täglich</p> <p>Dosis-freie Sicherheitsphase: 2 Wochen oder Übertritt in offene unkontrollierte Langzeitstudie N01266</p>	<p>1-3 Antikonvulsiva als Begleitmedikation</p>

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

Studie	Brivaracetam Gruppe 1	Brivaracetam Gruppe 2	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
N01266	<p>Langzeit-follow-up-Population, aus der Studie N01263</p> <p>Evaluationsphase mit individueller Dosis aus N01263 Es muss mindestens die niedrigste Dosis der Evaluationsphase (0,8 mg/kg KG/Tag bei Kindern ≥ 8 Jahre bzw. 1 mg/kg KG/Tag für Kinder < 8 Jahre) toleriert werden können, um in die Evaluationsphase eingeschlossen zu werden. Dosisanpassungen sind jederzeit möglich, dürfen allerdings nicht die Maximaldosis überschreiten. Maximale Dosis: 5,0 mg/kg KG/Tag, aber nicht mehr als 200 mg/Tag wenn Patienten > 40 kg wiegen.</p> <p>Abtitrationsphase: Je nach Dosis bis zu 4 Wochen</p> <p>Dosis-freie Sicherheitsphase: 2 Wochen</p>	<p>Direkt eingeschlossene Population: ≥ 4 bis < 17 Jahre</p> <p>Auftitrationsphase bis zu 3 Wochen: Woche 1 (7 ± 2 Tage): $\sim 0,5$ mg/kg KG zweimal täglich Woche 2 (7 ± 2 Tage): ~ 1 mg/kg KG zweimal täglich Woche 3 (7 ± 2 Tage): ~ 2 mg/kg KG zweimal täglich Es muss mindestens 1 mg/kg KG/Tag toleriert werden können, um in die Evaluationsphase eingeschlossen zu werden. Die Dosis wird dem Körpergewicht angepasst, darf aber in den jeweiligen Wochen der Auftitration nicht 50 mg (Woche 1), bzw. 100 mg (Woche 2) oder 200 mg (Woche 3) pro Tag überschreiten.</p> <p>Evaluationsphase: Dosisanpassungen sind jederzeit möglich, dürfen allerdings nicht die Maximaldosis überschreiten. Maximale Dosis: 5,0 mg/kg KG/Tag, aber nicht mehr als 200 mg/Tag.</p> <p>Abtitrationsphase: Je nach Dosis bis zu 4 Wochen</p> <p>Dosis-freie Sicherheitsphase: 2 Wochen</p>	<p>Gruppe 1: Langzeit-follow-up-Population: 1-3 Antikonvulsiva als Begleitmedikation</p> <p>Gruppe 2: Direkt eingeschlossene Population: ≥ 1 Antikonvulsiva als Begleitmedikation</p>
Abkürzungen: KG - Körpergewicht			

Tabelle 4-35: Charakterisierung der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	N01263 (N=34)	N01266 direkt rekrutierte Population (N=115)	N01266 Langzeit-follow-up- Population (N=26)
Alter [Jahre]			
Mittelwert	9,01	9,62	8,78
Standardabweichung	3,95	3,30	3,99
Median	8,38	9,75	7,96
Min	4,1	4,1	4,1
Max	15,6	15,8	15,2
Geschlecht [n (%)]			
männlich	14 (41,2)	70 (60,9)	12 (46,2)
weiblich	20 (58,8)	45 (39,1)	14 (53,8)
Rasse [n (%)]			
weiß	26 (76,5)	72 (62,6)	20 (76,9)
schwarz	3 (8,8)	1 (0,9)	2 (7,7)
andere	5 (14,7)	42 (36,5)	4 (15,4)
Ethnische Herkunft [n (%)]			
hispanisch oder lateinamerikanisch	6 (17,6)	47 (40,9)	5 (19,2)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	28 (82,4)	68 (59,1)	21 (80,8)
Gewicht [kg]			
Mittelwert	32,81	35,49	31,88
Standardabweichung	14,58	16,50	14,46
Median	27,90	32,00	26,65
Min	11,7	11,0	11,7
Max	66,9	103,8	66,9
Größe [cm]			
Mittelwert	132,08	136,00	130,68
Standardabweichung	21,70	19,72	22,24
Median	131,85	138,00	131,45
Min	91,0	90,0	91,0
Max	171,0	181,0	171,0
BMI [kg/m ²]			
Mittelwert	17,90	18,24	17,83
Standardabweichung	3,60	4,51	3,69
Median	17,76	17,26	17,50
Min	11,3	9,1	11,3
Max	28,0	39,6	28,0
BMI Kategorien [n (%)]			
<18,5 kg/m ²	20 (58,8)	76 (66,1)	16 (61,5)
≥18,5-<25 kg/m ²	13 (38,2)	33 (28,7)	9 (34,6)
≥25-<30 kg/m ²	1 (2,9)	4 (3,5)	1 (3,8)
≥30 kg/m ²	0	2 (1,7)	0

Charakteristikum	N01263 (N=34)	N01266 direkt rekrutierte Population (N=115)	N01266 Langzeit-follow-up- Population (N=26)
Kopfumfang [cm]			
Mittelwert	51,90	52,15	52,06
Standardabweichung	2,57	3,14	2,82
Median	52,00	52,50	52,50
Min	45,0	44,0	45,0
Max	55,9	60,0	55,9
Dauer der Erkrankung [Jahre]			
Mittelwert	5,54	5,62	5,32
Standardabweichung	4,03	3,43	4,04
Median	4,77	5,10	4,31
Min	0,7	0,0	0,7
Max	14,9	14,6	14,9
Alter bei Erkrankungsbeginn [Jahre]			
Mittelwert	3,47	4,01	3,45
Standardabweichung	3,77	3,08	3,71
Median	2,61	3,52	3,09
Min	0,0	0,0	0,0
Max	12,6	12,6	12,6
Anzahl vorhergehender Antikonvulsiva ^a [n (%)]			
0-1	9 (26,5)	31 (27,0)	6 (23,1)
2-4	14 (41,2)	48 (41,7)	13 (50,0)
≥5	11 (32,4)	36 (31,3)	7 (26,9)
Baseline Anzahl der Anfälle ^b [n]			
Mittelwert	29,5	61,8	25,5
Standardabweichung	48,1	151,3	43,1
Median	6,3	16,0	4,0
Min	0	0	0
Max	182,0	1.020,0	133,0
Anfallstage zu Baseline [n]			
Mittelwert	10,0	12,6	8,2
Standardabweichung	10,9	11,0	10,0
Median	4,3	9,3	4,0
Min	0	0	0
Max	28,0	28,0	28,0
Abkürzungen: Max - Maximum; Min - Minimum			
a: Antikonvulsiva, die vor Beginn der Studie eingenommen wurden, nicht jedoch während der Studie.			
b: Dieser Parameter wurde nicht in den Studienberichten berichtet.			

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.

N01263: Bei der Studie N01263 handelt es sich um eine achtwöchige, internationale, multizentrische, offene, einarmige Phase 2a-Studie. Die Studie wurde zur Evaluation der Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Brivaracetam als Zusatztherapie bei Epilepsie durchgeführt.

Die Studie wurde vom 05. Juli 2011 bis zum 15. März 2013 in Europa, Mexiko und den USA durchgeführt und hatte einen Behandlungsarm, der altersabhängig (<8 Jahre und ≥ 8 Jahre bis <16 Jahre) stratifiziert wurde.

Es wurden 100 pädiatrische Patienten mit Epilepsie (fokal, generalisiert, unbestimmt, ob fokal oder generalisiert, sowie andere symptomatisch generalisierte Epilepsien gemäß der Klassifikation der *International League Against Epilepsy* [ILAE]) im Alter von ≥ 1 Monat bis <16 Jahren eingeschlossen. Die Angaben in Tabelle 4-35 fokussieren sich ausschließlich auf Patienten, die von der relevanten Zulassung der Kinder und Jugendlichen in einem Alter von vier bis 16 Jahren mit fokalen Anfällen abgedeckt werden.

Die Studie N01263 hatte eine einwöchige Baseline-Phase, in der nur mit der Basistherapie in stabiler Dosis behandelt wurde. Es folgte eine dreiwöchige Evaluationsphase mit einer wöchentlich festgelegten Auftitration in drei Schritten (0,4 mg/kg KG, 0,8 mg/kg KG und 1,6 mg/kg KG zweimal täglich für Patienten ≥ 8 Jahre und 0,5 mg/kg KG, 1,0 mg/kg KG und 2,0 mg/kg KG zweimal täglich für Patienten <8 Jahre, wobei die Dosis nicht 50 mg [Woche 1], 100 mg [Woche 2] bzw. 200 mg [Woche 3] pro Tag überschreiten durfte). Anschließend erfolgten eine zweiwöchige Abtitrations- und eine zweiwöchige Dosis-freie Phase, oder alternativ der Übertritt in die offene, unkontrollierte Phase 3-Studie N01266.

N01266: Bei der Studie N01266 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, offene, einarmige Phase 3-Langzeit-*follow-up*-Studie mit einer ca. dreijährigen Beobachtungszeit der Patienten. Die Studie dient zur Evaluation der langfristigen Verträglichkeit von Brivaracetam bei Patienten mit Epilepsie.

Der erste Patient wurde am 05. Juli 2011 in die Studie eingeschlossen. Die Studie ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch andauernd. Der Stichtag für den in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Interimsbericht war der 31. August 2016, was einer Studiendauer von derzeit ca. 5,2 Jahren entspricht. Im vorliegenden Dossier wird nachfolgend der aktuellere Datenschnitt vom 15. März 2017 betrachtet. Die Studie, bei der bis zu 600 Epilepsie-Patienten eingeschlossen werden sollen, wird in Europa, Nord- und Lateinamerika durchgeführt und unterscheidet Patienten, die aus der Phase 2a-Studie N01263 oder einer anderen pädiatrischen Brivaracetam-Studie in diese Langzeitstudie übergetreten sind (Langzeit-*follow-up*-Population) (bis zum Datenschnitt sind nur Patienten aus der Studie N01263 in die Studie N01266 übergetreten) und Patienten, die direkt in die Studie eingeschlossen wurden (direkt rekrutierte Population). Patienten in der Langzeitpopulation mussten zum Zeitpunkt des Studieneintritts in ihre vorangegangene Studie <16 Jahre alt sein, Patienten mit fokaler Epilepsie der direkt rekrutierten Population müssen ≥ 4 bis <17 Jahre alt sein.

Patienten, die aus der N01263 Studie in die Studie N01266 übergetreten sind, setzten ihre individuelle Brivaracetam-Dosis in der ca. dreijährigen Evaluationsphase mit mindestens 0,8 mg/kg KG/Tag fort. Direkt rekrutierte Patienten treten in eine bis zu drei Wochen andauernde Auftitrationsphase ein (beginnend mit 0,5 mg/kg KG in der ersten Woche, nachfolgend 1 mg/kg KG und anschließend 2 mg/kg KG pro Tag). Es folgt eine ca. dreijährige Evaluationsphase mit mindestens 1 mg/kg KG/Tag Brivaracetam. Anschließend erfolgen eine bis zu vier Wochen dauernde Abtrations- und eine zweiwöchige Dosis-freie Phase.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den in Abschnitt 4.3.2.3 charakterisierten Studien wurde eine überwiegend kaukasische Studienpopulation behandelt. Es kann von der Übertragbarkeit der vorliegenden Studien auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung von RCT von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017). Eine explizite Beurteilung des Verzerrungspotenzials wird für nicht randomisierte Studien daher nicht durchgeführt.

Da es sich bei den dargestellten relevanten Studien um nicht vergleichende Studien handelt, ist das Verzerrungspotenzial beider unkontrollierter Studien daher zusammenfassend und formal als hoch einzuschätzen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 „50%-Responder-Rate“ – 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 4-36: Operationalisierung von „50%-Responder-Rate“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
N01263	Die Analyse basiert auf dem <i>Full-Analysis-Set</i> (FAS), worin alle Patienten mit mindestens einmaliger Behandlung mit der Studienmedikation eingeschlossen wurden, bei denen zur Baseline mindestens ein Anfall auftrat und für die mindestens eine Dokumentation nach der Baselinephase vorlag. Anzahl und Anteil von Patienten im FAS, die, basierend auf dem Anfallstagebuch (DRC), während der Evaluationsphase eine mindestens 50%ige Reduktion der Anzahl anfallsfreier Tage bezogen auf eine Dauer von 28 Tagen erreicht haben. Die Patienten verfügten über ein Tagebuch, in welchem sie Anfälle dokumentierten.
N01266	Die Analyse basiert auf dem FAS, worin alle Patienten mit mindestens einmaliger Behandlung mit der Studienmedikation eingeschlossen wurden, bei denen zur Baseline mindestens ein Anfall auftrat und für die mindestens eine Dokumentation nach der Baselinephase vorlag. Anzahl und Anteil von Patienten im FAS, die, basierend auf dem DRC, während der Evaluationsphase eine mindestens 50%ige Reduktion der Anzahl anfallsfreier Tage bezogen auf eine Dauer von 28 Tagen erreicht haben. Die Patienten verfügten über ein Tagebuch, in welchem sie Anfälle dokumentierten.
Abkürzung: FAS - <i>Full Analysis Set</i> ; DRC - <i>Daily Record Card</i>	

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.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Bei den Studien N01263 und N01266 handelt es sich um nicht kontrollierte Studien. Aufgrund des Fehlens von Kontrollarmen ist bei Studien mit diesem Design von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „50%-Responder-Rate“ ist daher als „hoch“ anzunehmen. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „50%-Responder-Rate“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren)

Studie	n/N (% [95% KI])
N01263	8/22 (36,4 [17,2; 59,3])
N01266 (direkt rekrutierte Population)	45/87 (51,7 [40,8; 62,6])
N01266 (Langzeit-follow-up-Population)	10/17 (58,8 [32,9; 81,7])
Abkürzungen: KI - Konfidenzintervall nach Clopper Pearson; n - Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N - Gesamtzahl Patienten ohne Anfallsfreiheit zu Baseline	

Der Endpunkt „50%-Responder-Rate“ wurde auf Basis des FAS ausgewertet, wobei 22 Patienten der Studie N01263 analysiert wurden sowie 87 Patienten der direkt rekrutierten Population und 17 Patienten der Langzeit-*follow-up*-Population der Studie N01266. Diese Patienten gehörten dabei ausschließlich der für die Zulassung relevanten Population der Kinder und Jugendlichen in einem Alter von vier bis 16 Jahren mit fokalen Anfällen an. Bei 36,4% (95%-KI: [17,2; 59,3]) der Patienten der Studie N01263 sowie 51,7% (95%-KI: [40,8; 62,6]) der direkt rekrutierten Population und 58,8% (95%-KI: [32,9; 81,7]) der Langzeit-*follow-up*-Population der Studie N01266 konnte eine Reduktion der Anzahl der Tage mit Anfällen um mindestens 50% gezeigt werden.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass bei fokalen Epilepsien bei Kindern ab zwei Jahren und Erwachsenen eine ähnliche Pathophysiologie angenommen werden kann (Pellock et al., 2017), weshalb die EMA davon ausgeht, dass Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen eine ähnliche Wirksamkeit zeigt wie bei erwachsenen Patienten. In ihrer „*Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders*“ weist die EMA darauf hin, dass fokale Epilepsien in Kindern ab vier Jahren einen ähnlichen klinischen Verlauf zeigen, wie in jugendlichen oder erwachsenen Patienten (European Medicines Agency (EMA), 2010). Sie gibt zudem an, dass die Wirksamkeit von Antikonvulsiva bei therapieresistenten fokalen Epilepsien bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar ist und Studienergebnisse von Erwachsenen zur Wirksamkeit auf die pädiatrische Patientenpopulation übertragen werden können (European Medicines Agency (EMA), 2010). Darüber hinaus sollen jedoch Studien zur Pharmakokinetik und Verträglichkeit durchgeführt werden. UCB Pharma GmbH ist diesen regulatorischen Vorgaben in der klinischen Entwicklung für die pädiatrische Population von Brivaracetam gefolgt. In Jugendlichen und Erwachsenen ab 16 Jahren mit fokalen Anfällen konnte die Wirksamkeit von Brivaracetam durch die Reduktion der Anfallshäufigkeit bei guter Verträglichkeit nachgewiesen werden. Weiterhin wurden im Rahmen der N01263 Studie die vorausberechneten Dosierungen für die pädiatrische Population überprüft und angepasst. Basierend auf diesen Ergebnissen hat UCB Pharma GmbH mit Hilfe einer populationspharmakokinetischen Analyse die Äquivalentdosen für Kinder bestimmt. Diese liegen bei 1, 2 und 4 mg/kg KG/Tag (für Kinder bis 50 kg Körpergewicht; darüber werden die Erwachsenendosen verwendet) und zeigen jeweils vergleichbare Arzneimittelexpositionen in Kindern wie die zugelassenen Dosen 50, 100 und 200 mg/Tag bei Erwachsenen (Schoemaker et al., 2017b).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 „Unerwünschte Ereignisse“ – 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 4-38: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
N01263	<p>Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) wird wie folgt gegliedert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „UE-Rate“ (<i>Adverse Events</i>; AE) - „Schwerwiegende UE“ (<i>Serious Adverse Events</i>; SAE) - „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE“ (<i>Discontinuation due to AE</i>) - „Todesfälle“ - „Ergebnisse UE nach Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>; SOC) und UE (<i>Preferred Terms</i>; PT)“ mit einer Inzidenz von mindestens 10% in einer der Studien N01263, N01266 - „UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“ (zusammengesetzt aus SMQ und PT (UCB Pharma GmbH, 2017))^a: <ul style="list-style-type: none"> o „Potenzial zu Medikamentenmissbrauch und –abhängigkeit“ (<i>Abuse Potential</i>) o „Angstzustände“ (<i>Anxiety</i>) o „Verhaltensstörungen“ (<i>Behavior Disorder</i>) o „Blutkrankheiten“ (<i>Blood Dyscrasias</i>) o „Kognitive Beeinträchtigung“ (<i>Cognitive Impairment</i>) o „Depression“ (<i>Depression</i>) o „Endokrine Funktion oder Geschlechtsreifung“ (<i>Endocrine Function/Sexual Maturation</i>) o „Stürze“ (<i>Falls</i>) o „Wachstum“ (<i>Growth</i>) o „Hepatotoxizität“ (<i>Hepatotoxicity</i>) o „Malignome“ (<i>Malignancies</i>) o „Entwicklung des Nervensystems“ (<i>Neurodevelopment</i>) o „Psychose“ (<i>Psychosis</i>) o „Nierenschaden“ (<i>Renal Injury</i>) o „Schwere unerwünschte Hautreaktionen“ (<i>Severe cutaneous adverse reactions, SCARS</i>) o „Anfallsverschlechterung“ (<i>Seizure Worsening</i>) o „Suizidalität“ (<i>Suicidality</i>) - „Schwerwiegende UE nach SOC“ <p>Alle Kategorien wurden durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis während der Behandlungsphase operationalisiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis des <i>Safety Sets</i>, d. h. alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p>

Studie	Operationalisierung
N01266	<p data-bbox="352 282 560 309">Analog zu N01263</p> <p data-bbox="352 322 1393 685">Zu den Aspekten Kognition und Verhalten werden in Modul 4 der „Achenbach CBCL“, „BRIEF®-P“ und „BRIEF®“-Fragebogen dargestellt. Für alle Kategorien des „Achenbach CBCL 1½-5“, „Achenbach CBCL 6-18“ und des „BRIEF®-P“/„BRIEF®“ werden die Veränderung von Baseline zum letzten verfügbaren Wert eines Patienten dargestellt. Anzahl an Patienten mit berechenbarem Score zu Baseline, mittlere Baselinewerte und deren Standardabweichung, Mediane zu Baseline sowie Anzahl der Patienten, mittlere Veränderung zur letzten Visite und deren Standardabweichung, Mediane der Veränderung. Zusätzlich werden zu Baseline und zum letzten verfügbaren Wert, die Scores gemäß Handbuch als „normal“, „grenzwertig“ und „klinisch signifikant“ klassifiziert. Dabei wird eine individuelle Veränderung der Post-Baseline-Klassifizierung zur Baseline Klassifizierung als patientenrelevant angesehen. Die Analyse basiert auf dem <i>Safety Set</i> (SS), d. h. alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p data-bbox="352 719 1147 745">Es werden dabei die folgenden Kategorien der Fragebögen herangezogen:</p> <ul data-bbox="400 770 1027 1568" style="list-style-type: none"> • „Achenbach <i>Child Behavior Checklist</i> (CBCL) 1½-5“ <ul style="list-style-type: none"> ○ Aggressives Verhalten ○ Ängstlich/Depressiv ○ Aufmerksamkeitsprobleme ○ Emotionale Reaktivität ○ Schlafprobleme ○ Körperliche Beschwerden ○ Sozialer Rückzug • „Achenbach <i>Child Behavior Checklist</i> (CBCL) 6-18“ <ul style="list-style-type: none"> ○ Aggressives Verhalten ○ Ängstlich/depressiv ○ Aufmerksamkeitsprobleme ○ Regelverletzendes Verhalten ○ Soziale Probleme ○ Körperliche Beschwerden ○ Denk-, (Schlaf-) und repetitive Probleme ○ Rückzüglich/depressiv • „BRIEF®-P“ <ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibitorische Selbstkontrolle ○ Flexibilität ○ Metakognitive Entwicklung ○ Gesamtwert Exekutive Funktionen • „BRIEF®“ <ul style="list-style-type: none"> ○ Verhaltensregulation ○ Kognitive Regulation ○ Gesamtwert Exekutive Funktionen <p data-bbox="352 1601 1362 1688">Auf die Darstellung der Subskalen der Kategorien sowie deren Auswertung wird in Modul 4 verzichtet, diese sind in den Zusatzauswertungen vollständig hinterlegt (UCB Pharma GmbH, 2018a).</p>
<p data-bbox="193 1733 1393 1794">Abkürzungen: AE - <i>Adverse Events</i>; PT - <i>Preferred Terms</i>; SAE - <i>Serious Adverse Events</i>; SCARS - <i>Severe cutaneous adverse reactions</i>, SMQ - <i>Standardised MedDRA Queries</i>; SOC - Systemorganklasse; UE - Unerwünschtes Ereignis</p> <p data-bbox="193 1796 1393 1854">a: Die Zusammenfassung der UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern erfolgte durch UCB Pharma GmbH auf Grundlage der SMQ und PT, welche mit dem jeweiligen bestimmten UE assoziiert werden.</p>	

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.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Bei den Studien N01263 und N01266 handelt es sich um nicht kontrollierte Studien. Bei Studien mit diesem Design ist aufgrund des Fehlens von Kontrollarmen von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial der „Unerwünschten Ereignisse“ ist daher jeweils als „hoch“ anzunehmen.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ umfasst in diesem Dossier „UE-Rate“, „Schwerwiegende UE“ (SUE), „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE“, „Todesfälle“, „UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von mindestens 10%“, einzelne „UE von speziellem Interesse bei Kindern“ in von UCB Pharma GmbH definierten Kategorien (zusammengesetzt aus SMQ und PT), Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“, Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF®-P“ und „BRIEF®“, „Schwerwiegende UE nach SOC“.

Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte nach GCP-Standards. Die Analyse basiert auf dem *Safety Set*, das alle Patienten mit mindestens einer erhaltenen Brivaracetam-Dosis umfasst.

Zeitraum der UE-Auswertungen

Um eine vollständige Dokumentation der Verträglichkeit zu gewährleisten, wurden als UE alle Ereignisse gelistet, die in der Studie N01263 im *Safety Set* während der Evaluationsphase, der Abtitrationsphase und dem Nachbehandlungszeitraum auftraten. Der Beobachtungszeitraum der Studie N01263 war demnach maximal sieben Wochen nach Einschluss der Patienten. In der Studie N01266 wurden alle UE nach oder zur Gabe der ersten Dosis von Brivaracetam gelistet (direkt eingeschlossene Patienten) bzw. zum Zeitpunkt der letzten Gabe von Brivaracetam in der Studie N01263 (Langzeit-*follow-up*-Population). Die Evaluationsphase betrug (sofern die Studie nicht vorzeitig verlassen wurde) etwa drei Jahre.

Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte

„UE-Rate“

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

„Schwerwiegende UE“

Als „Schwerwiegende UE“ wurden alle Ereignisse klassifiziert, die

- zum Tod des Patienten führten,
- unmittelbar lebensbedrohlich waren,
- eine bleibende schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge hatten,

- medizinische oder chirurgische Interventionen erforderten, um eines der anderen in der Definition von den aufgeführten schweren Ergebnissen zu verhindern, oder
- einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machten.

„Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE“

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

„Todesfälle“

Auf eine gesonderte Darstellung der Mortalität wird verzichtet. Die beiden einzigen diesbezüglichen Fälle in der infragekommenden Population wurden als UE erfasst und dargestellt. Darüber hinaus sind alle aufgetretenen Todesfälle der Vollständigkeit halber im klinischen Studienbericht der Studie N01266 aufgeführt und in den Narratives detailliert beschrieben (UCB Pharma SA, 2017).

Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“

Der „Achenbach CBCL 1½-5“ wird für Patienten bis einschließlich 5 Jahren verwendet. Für Patienten von 6 bis 16 Jahren wird der „Achenbach CBCL 6-18“ verwendet.

Der „Achenbach CBCL 1½-5“ umfasst 100 Fragen und der „Achenbach CBCL 6-18“ umfasst 120 Fragen mit jeweils drei Antwortmöglichkeiten:

- 0= trifft nicht zu (soweit bekannt)
- 1= teilweise/ manchmal zutreffend
- 2= größtenteils/häufig zutreffend

Die Kategorien (Aggressives Verhalten, Ängstlich/Depressiv, Aufmerksamkeitsprobleme, Emotionale Reaktivität, Schlafprobleme, Körperliche Beschwerden und Sozialer Rückzug) des „Achenbach CBCL 1½-5“ werden gemäß des Handbuches berechnet. Dies gilt auch für die Kategorien Aggressives Verhalten, Ängstlich/depressiv, Aufmerksamkeitsprobleme, Regelverletzendes Verhalten, Soziale Probleme, Körperliche Beschwerden, Denk-, (Schlaf-) und repetitive Probleme, Rückzüglich/depressiv des „Achenbach CBCL 6-18“. Je kleiner der jeweilige Score der Kategorie ist, umso besser ist der Patient in dieser Kategorie einzuschätzen.

Da nur für die Studie N01266 Ergebnisse für den „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“ vorliegen, werden diese getrennt nach der direkt rekrutierten Population und der Langzeit-*follow-up*- Population dargestellt.

Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF[®]-P“ und „BRIEF[®]“

Der „BRIEF[®]-P“ wird für Patienten jünger als 5 Jahre verwendet. Für Patienten von 5 bis 16 Jahren wird der „BRIEF[®]“ verwendet.

Der „BRIEF[®]-P“ umfasst 63 Fragen, der „BRIEF[®]“ 86 Fragen mit den Antwortmöglichkeiten:

- 1= nie
- 2= manchmal
- 3= oft

Die Kategorien des „BRIEF[®]-P“ (Inhibitorische Selbstkontrolle, Flexibilität, Metakognitive Entwicklung) werden gemäß Handbuch berechnet. Dies gilt auch für die Kategorien des „BRIEF[®]“ (Verhaltensregulation und Kognitive Regulation). Für den „BRIEF[®]“ und den „BRIEF[®]-P“ wird zudem jeweils der Gesamtscore der exekutiven Funktion berechnet. Je kleiner der jeweilige Score der Kategorie ist, umso besser ist der Patient in dieser Kategorie einzuschätzen.

Ergebnisse für „BRIEF[®]-P“ und „BRIEF[®]“ liegen nur für die direkt rekrutierte Population der Studie N01266 vor.

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.

Da es sich bei den Studien N01263 und N01266 um nicht kontrollierte Studien handelt, werden die Ergebnisse im Folgenden ausschließlich deskriptiv dargestellt. Bei den charakterisierten Studien wurde eine überwiegend kaukasische Studienpopulation behandelt. Es kann von der Übertragbarkeit der vorliegenden Studien auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Die berichteten UE wurden in den Studien mittels der standardisierten Kodierung des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, Version 15.0) untersucht.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für allgemeine UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren)

Endpunkt	Studie	UE n/N (% [95%-KI])	therapiebezogene UE ^a n/N (% [95%-KI])
UE-Rate	N01263	23/34 (67,6 [49,5; 82,6])	16/34 (47,1 [29,8; 64,9])
	N01266 (direkt rekrutierte Population)	108/115 (93,9 [87,9; 97,5])	38/115 (33 [24,6; 42,4])
	N01266 (Langzeit- <i>follow-up</i> -Population)	25/26 (96,2 [80,4; 99,9])	7/26 (26,9 [11,6; 47,8])
Schwerwiegende UE ^b	N01263	2/34 (5,9 [0,7; 19,7])	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])
	N01266 (direkt rekrutierte Population)	23/115 (20 [13,1; 28,5])	1/115 (0,9 [0; 4,7])
	N01266 (Langzeit- <i>follow-up</i> -Population)	5/26 (19,2 [6,6; 39,4])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE	N01263	5/34 (14,7 [5; 31,1])	5/34 (14,7 [5; 31,1])
	N01266 (direkt rekrutierte Population)	5/115 (4,3 [1,4; 9,9])	2/115 (1,7 [0,2; 3,1])
	N01266 (Langzeit- <i>follow-up</i> -Population)	2/26 (7,7 [0,9; 25,1])	2/26 (7,7 [0,9; 25,1])
Todesfälle	N01263	0/34 (0 [0; 10,3])	0/34 (0 [0; 10,3])
	N01266 (direkt rekrutierte Population)	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/115 (0 [0; 3,2])
	N01266 (Langzeit- <i>follow-up</i> -Population)	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])	0/26 (0 [0; 13,2])

Abkürzungen: KI - Konfidenzintervall nach Clopper Pearson; n - Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N - Gesamtzahl Patienten; UE - Unerwünschtes Ereignis

a: Die Kausalität zwischen UE und Prüfmedikation wurde von den Prüffärzten bewertet.

b: Auf eine Darstellung der *Preferred Terms* (PT) wurde bei den Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUE) verzichtet. Diese Daten werden der Vollständigkeit halber in den Zusatzauswertungen aufgeführt (UCB Pharma GmbH, 2018b; UCB Pharma GmbH, 2018a).

In der Studie N01263 wurden 34 Patienten im *Safety Set* ausgewertet, 115 Patienten in der direkt rekrutierten Population der Studie N01266 sowie 26 Patienten in der Langzeit-*follow-up*-Population der Studie N01266. Es wurden nur Patienten in der für die Zulassung relevanten Population der Kinder und Jugendlichen in einem Alter von vier bis 16 Jahren mit fokalen Anfällen betrachtet. Die „UE-Rate“ lag bei 67,6% (95%-KI [49,5; 82,6]) in der Studie N01263, bei 93,9% (95%-KI: [87,9; 97,5]) in der direkt rekrutierten Population der Studie N01266 und 96,2% (95%-KI: [80,4; 99,9]) in der Langzeit-*follow-up*-Population der Studie N01266.

In der Studie N01263 erlitten zwei Patienten ein „Schwerwiegendes UE“ (5,9%, 95%-KI: [0,7; 19,7]). In der Studie N01266 lag die Inzidenz der „Schwerwiegenden UE“ bei 20% (95%-KI: [13,1; 28,5]) bei der direkt rekrutierten Population und bei 19,2% (95%-KI: [6,6;

39,4]) der Langzeit-*follow-up*-Population. Ein „Studien-/Therapieabbruch aufgrund von UE“ erfolgte in der Studie N01263 bei fünf Patienten (14,7%, 95%-KI: [5; 31,1]). Fünf Patienten der direkt rekrutierten Population (4,3%, 95%-KI: [1,4; 9,9]) und zwei Patienten aus der Langzeit-*follow-up*-Population (7,7%, 95%-KI: [0,9; 25,1]) in der Studie N01266 brachen die Studie/Therapie aufgrund von UE ab.

„Todesfälle“ wurden in der Studie N01263 im Beobachtungszeitraum nicht dokumentiert. Ein Patient der direkt rekrutierten Population (0,9%, 95%-KI: [0; 4,7]) in der Studie N01266 verstarb aufgrund eines Kreislaufkollapses. Ein Patient der Langzeit-*follow-up*-Population (3,8%, 95%-KI: [0,1; 19,6]) in der Studie N01266 verstarb aufgrund einer Pneumonie und eines septischen Schocks. Keiner dieser Fälle war mit der Behandlung mit Brivaracetam assoziiert.

Tabelle 4-40: Ergebnisse „UE nach SOC und PT“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren)

Endpunkt UE auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) <i>Preferred Terms</i> ab einer Inzidenz von ≥10% (PT) ^a	n/N (% [95% KI])		
	N01263	N01266 (direkt rekrutierte Population)	N01266 (Langzeit- <i>follow-up</i> - Population)
Augenerkrankungen (SOC)	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	4/115 (3,5 [1; 8,7])	2/26 (7,7 [0,9; 25,1])
Chirurgische und medizinische Eingriffe (SOC)	0/34 (0 [0; 10,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Endokrine Erkrankungen (SOC)	0/34 (0 [0; 10,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	4/34 (11,8 [3,3; 27,5])	48/115 (41,7 [32,6; 51,3])	12/26 (46,2 [26,6; 66,6])
Abdominalschmerz (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	9/115 (7,8 [3,6; 14,3])	3/26 (11,5 [2,4; 30,2])
Oberbauchschmerz (PT)	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	6/115 (5,2 [1,9; 11])	4/26 (15,4 [4,4; 34,9])
Diarrhö (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	17/115 (14,8 [8,9; 22,6])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Erbrechen (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	18/115 (15,7 [9,5; 23,6])	5/26 (19,2 [6,6; 39,4])
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	9/34 (26,5 [12,9; 44,4])	65/115 (56,5 [47; 65,7])	13/26 (50 [29,9; 70,1])
Krampfanfall (PT)	3/34 (8,8 [1,9; 23,7])	25/115 (21,7 [14,6; 30,4])	5/26 (19,2 [6,6; 39,4])
Kopfschmerz (PT)	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	23/115 (20 [13,1; 28,5])	5/26 (19,2 [6,6; 39,4])
psychomotorische Hyperaktivität (PT)	4/34 (11,8 [3,3; 27,5])	3/115 (2,6 [0,5; 7,4])	0/26 (0 [0; 13,2])
Somnolenz (PT)	3/34 (8,8 [1,9; 23,7])	13/115 (11,3 [6,2; 18,6])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])

Endpunkt UE auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) <i>Preferred Terms</i> ab einer Inzidenz von ≥10% (PT) ^a	n/N (% [95% KI])		
	N01263	N01266 (direkt rekrutierte Population)	N01266 (Langzeit-follow-up- Population)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) Husten (PT)	4/34 (11,8 [3,3; 27,5]) 1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	38/115 (33 [24,6; 42,4]) 17/115 (14,8 [8,9; 22,6])	7/26 (26,9 [11,6; 47,8]) 1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	0/34 (0 [0; 10,3])	7/115 (6,1 [2,5; 12,1])	2/26 (7,7 [0,9; 25,1])
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	16/115 (13,9 [8,2; 21,6])	5/26 (19,2 [6,6; 39,4])
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	0/34 (0 [0; 10,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0/34 (0 [0; 10,3])	11/115 (9,6 [4,9; 16,5])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	0/34 (0 [0; 10,3])	7/115 (6,1 [2,5; 12,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Gefäßerkrankungen (SOC)	0/34 (0 [0; 10,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	2/26 (7,7 [0,9; 25,1])
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	0/34 (0 [0; 10,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Herzkrankungen (SOC)	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	0/115 (0 [0; 3,2])	3/26 (11,5 [2,4; 30,2])
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	0/34 (0 [0; 10,3])	4/115 (3,5 [1; 8,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Soziale Umstände (SOC)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) Appetit vermindert (PT)	3/34 (8,8 [1,9; 23,7]) 2/34 (5,9 [0,7; 19,7])	16/115 (13,9 [8,2; 21,6]) 12/115 (10,4 [5,5; 17,5])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6]) 1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) Sturz (PT)	2/34 (5,9 [0,7; 19,7]) 1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	31/115 (27 [19,1; 36]) 8/115 (7 [3,1; 13,2])	8/26 (30,8 [14,3; 51,8]) 3/26 (11,5 [2,4; 30,2])

Endpunkt UE auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) <i>Preferred Terms</i> ab einer Inzidenz von ≥10% (PT) ^a	n/N (% [95% KI])		
	N01263	N01266 (direkt rekrutierte Population)	N01266 (Langzeit-follow-up- Population)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	5/34 (14,7 [5; 31,1])	43/115 (37,4 [28,5; 46,9])	10/26 (38,5 [20,2; 59,4])
Reizbarkeit (PT)	2/34 (5,9 [0,7; 19,7])	13/115 (11,3 [6,2; 18,6])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Fieber (PT)	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	23/115 (20 [13,1; 28,5])	7/26 (26,9 [11,6; 47,8])
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	3/34 (8,8 [1,9; 23,7])	86/115 (74,8 [65,8; 82,4])	15/26 (57,7 [36,9; 76,6])
Nasopharyngitis (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	31/115 (27 [19,1; 36])	6/26 (23,1 [9; 43,6])
Pharyngitis (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	28/115 (24,3 [16,8; 33,2])	5/26 (19,2 [6,6; 39,4])
Pharyngotonsillitis (PT)	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	18/115 (15,7 [9,5; 23,6])	3/26 (11,5 [2,4; 30,2])
Gastroenteritis (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	12/115 (10,4 [5,5; 17,5])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Infektion der oberen Atemwege (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	8/115 (7 [3,1; 13,2])	3/26 (11,5 [2,4; 30,2])
Rhinitis (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	9/115 (7,8 [3,6; 14,3])	4/26 (15,4 [4,4; 34,9])
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	9/34 (26,5 [12,9; 44,4])	30/115 (26,1 [18,3; 35,1])	9/26 (34,6 [17,2; 55,7])
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2/34 (5,9 [0,7; 19,7])	11/115 (9,6 [4,9; 16,5])	3/26 (11,5 [2,4; 30,2])
Untersuchungen (SOC)	3/34 (8,8 [1,9; 23,7])	13/115 (11,3 [6,2; 18,6])	6/26 (23,1 [9; 43,6])
Gewichtsverlust (PT)	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	6/115 (5,2 [1,9; 11])	3/26 (11,5 [2,4; 30,2])
Abkürzungen: KI - Konfidenzintervall nach Clopper Pearson; n - Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N - Gesamtanzahl Patienten; PT - <i>Preferred Term</i> ; SOC - Systemorganklasse; UE - Unerwünschtes Ereignis a: In einer der untersuchten Patientenpopulationen.			

Der Tabelle 4-40 können die UE auf Ebene der SOC sowie die dazugehörigen PT (ab einer Inzidenz von ≥10% in einer der untersuchten Populationen) entnommen werden. Die Darstellung der Inzidenz ab ≥10% trägt der im Verhältnis zu Erwachsenen kleinen Studienpopulation Rechnung (10% entsprechen jeweils drei Patienten in der Studie N01263 sowie der Langzeit-follow-up-Population in der Studie N01266 und zwölf Patienten in der direkt rekrutierten Population der Studie N01266) und soll somit der Übersichtlichkeit dienen. Alle aufgetretenen UE sind der Vollständigkeit halber darüber hinaus in den Zusatzauswertungen aufgeführt (UCB Pharma GmbH, 2018b; UCB Pharma GmbH, 2018a).

In den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, des Nervensystems, der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, bei Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, bei Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, allgemeinen Erkrankungen und

Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie bei weiteren Untersuchungen wurden PT mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ dokumentiert.

In der Studie N01263 wurden folgende UE am häufigsten berichtet:

- „Psychomotorische Hyperaktivität“: 11,8% (95%-KI: [3,3; 27,5]) der Population.
- „Krampfanfall“: 8,8% (95%-KI: [1,9; 23,7]) der Population.
- „Somnolenz“: 8,8% (95%-KI: [1,9; 23,7]) der Population.

Damit wurde in der Studie N01263 mit psychomotorischer Hyperaktivität lediglich ein UE mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ berichtet. Diese Daten entsprechen den Erwartungen an eine Beobachtung einer pädiatrischen Epilepsiepopulation.

Ebenfalls der pädiatrischen Epilepsie-Population und der langen Studiendauer angemessen, wurden in der Studie N01266 folgende UE am häufigsten berichtet:

„Kopfschmerzen“: bei 20% (95%-KI: [13,1; 28,5]) der Patienten aus der direkt rekrutierten Population und bei 19,2% (95%-KI: [6,6; 39,4]) der Langzeit-*follow-up*-Population.

„(Naso-)Pharyngitis“: „Nasopharyngitis“ bzw. „Pharyngitis“ treten bei 27% (95%-KI: [19,1; 36]) bzw. 24,3% (95%-KI: [16,8; 33,2]) der Patienten aus der direkt rekrutierten Population und bei 23,1% (95%-KI: [9; 43,6]) bzw. 19,2% (95%-KI: [6,6; 39,4]) der Langzeit-*follow-up*-Population auf.

„Krampfanfall“: bei 21,7% (95%-KI: [14,6; 30,4]) der direkt rekrutierten Population und bei 19,2% (95%-KI: [6,6; 39,4]) der Langzeit-*follow-up*-Population.

„Fieber“: bei 20% (95%-KI: [13,1; 28,5]) der direkt rekrutierten Population und bei 26,9% (95%-KI: [11,6; 47,8]) der Langzeit-*follow-up*-Population.

Die Kausalität zwischen UE und Prüfmedikation wurde von den Prüfarzten bewertet. Nur in wenigen Fällen (<10%) konnte in den vorliegenden Studien ein solcher Zusammenhang hergestellt werden (UCB Pharma GmbH, 2018b; UCB Pharma GmbH, 2018a). So wiesen maximal drei von 34 Patienten (8,8%) in der Studie N01263 ein therapiebezogenes UE (Psychomotorische Hyperaktivität und Somnolenz) auf. Für die direkt rekrutierte Population waren es maximal sechs von 115 Patienten (5,2%) (bzgl. Somnolenz) und in der Langzeit-*follow-up*-Population zwei von 26 Patienten (7,7%) (bzgl. Halluzination).

Tabelle 4-41: Ergebnisse „UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“ (zusammengesetzt aus SMQ und PT) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren)

Endpunkt UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern ^a <i>Preferred Terms (PT)</i> ^b	n/N (% [95% KI])		
	N01263	N01266 (direkt rekrutierte Population)	N01266 (Langzeit-follow-up- Population)
Potenzial zu Medikamentenmissbrauch und –abhängigkeit	0/34 (0 [0; 10,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Angstzustände	0/34 (0 [0; 10,3])	4/115 (3,5 [1; 8,7])	2/26 (7,7 [0,9; 25,1])
Verhaltensstörungen	8/34 (23,5 [10,7; 41,2])	27/115 (23,5 [16,1; 32,3])	3/26 (11,5 [2,4; 30,2])
Reizbarkeit (PT)	2/34 (5,9 [0,7; 19,7])	13/115 (11,3 [6,2; 18,6])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Aggression (PT)	2/34 (5,9 [0,7; 19,7])	5/115 (4,3 [1,4; 9,9])	0/26 (0 [0; 13,2])
Psychomotorische Hyperaktivität (PT)	4/34 (11,8 [3,3; 27,5])	3/115 (2,6 [0,5; 7,4])	0/26 (0 [0; 13,2])
Lazeration (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	3/115 (2,6 [0,5; 7,4])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Abnormales Verhalten (PT)	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Affektlabilität (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	3/115 (2,6 [0,5; 7,4])	0/26 (0 [0; 13,2])
Abweisendes Trotzverhalten (PT)	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Ärger (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Störung des Sozialverhaltens (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Hypersexualität (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Stimmungsänderung (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	0/115 (0 [0; 3,2])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Stimmungsschwankungen (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Blutkrankheiten	0/34 (0 [0; 10,3])	0/115 (0 [0; 3,2])	2/26 (7,7 [0,9; 25,1])
Kognitive Beeinträchtigung	2/34 (5,9 [0,7; 19,7])	7/115 (6,1 [2,5; 12,1])	2/26 (7,7 [0,9; 25,1])
Depression	0/34 (0 [0; 10,3])	5/115 (4,3 [1,4; 9,9])	0/26 (0 [0; 13,2])
Endokrine Funktion oder Geschlechtsreifung	0/34 (0 [0; 10,3])	7/115 (6,1 [2,4; 12,1])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Stürze	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	22/115 (19,1 [12,4; 27,5])	8/26 (30,8 [14,3; 51,8])
Sturz (PT)	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	8/115 (7 [3,1; 13,2])	3/26 (11,5 [2,4; 30,2])
Kontusion (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	4/115 (3,5 [1; 8,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Kopfverletzung (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	4/115 (3,5 [1; 8,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Lazeration (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	3/115 (2,6 [0,5; 7,4])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Gelenksverletzung (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	2/26 (7,7 [0,9; 25,1])

Endpunkt UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern ^a <i>Preferred Terms (PT)</i> ^b	n/N (% [95% KI])		
	N01263	N01266 (direkt rekrutierte Population)	N01266 (Langzeit-follow-up- Population)
Fraktur des Schlüsselbeins (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Fraktur der Hand (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Gelenksluxation (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Verletzung der Gliedmassen (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Synkope (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Zahnfraktur (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Exkoration (PT)	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	0/115 (0 [0; 3,2])	0/26 (0 [0; 13,2])
Augenverletzung (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Gesichtsverletzung (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Fraktur des Unterarms (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Humerusfraktur (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Bänderzerrung (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	0/115 (0 [0; 3,2])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Fraktur einer unteren Extremität (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	0/115 (0 [0; 3,2])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Kratzer (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Wachstum	0/34 (0 [0; 10,3])	0/115 (0 [0; 3,2])	0/26 (0 [0; 13,2])
Hepatotoxizität	1/34 (2,9 [0,1; 15,3])	5/115 (4,3 [1,4; 9,9])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Malignome	0/34 (0 [0; 10,3])	0/115 (0 [0; 3,2])	0/26 (0 [0; 13,2])
Beeinträchtigung der Entwicklung des Nervensystems	4/34 (11,8 [3,3; 27,5])	7/115 (6,1 [2,5; 12,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Psychomotorische Hyperaktivität (PT)	4/34 (11,8 [3,3; 27,5])	3/115 (2,6 [0,5; 7,4])	0/26 (0 [0; 13,2])
Bradyphrenie (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Störungen auf dem autistischen Spektrum (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Aufmerksamkeitsstörungen (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Geistige Beeinträchtigung (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])

Endpunkt UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern ^a <i>Preferred Terms (PT)</i> ^b	n/N (% [95% KI])		
	N01263	N01266 (direkt rekrutierte Population)	N01266 (Langzeit-follow-up- Population)
Psychose	0/34 (0 [0; 10,3])	0/115 (0 [0; 3,2])	2/26 (7,7 [0,9; 25,1])
Nierenschaden	0/34 (0 [0; 10,3])	0/115 (0 [0; 3,2])	0/26 (0 [0; 13,2])
Schwere unerwünschte Hautreaktionen	0/34 (0 [0; 10,3])	0/115 (0 [0; 3,2])	0/26 (0 [0; 13,2])
Anfallsverschlechterung	3/34 (8,8 [1,9; 23,7])	35/115 (30,4 [22,2; 39,7])	6/26 (23,1 [9; 43,6])
Krampfanfall (PT)	3/34 (8,8 [1,9; 23,7])	25/115 (21,7 [14,6; 30,4])	5/26 (19,2 [6,6; 39,4])
Status epilepticus (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	4/115 (3,5 [1; 8,7])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Partielle Anfälle mit sekundärer Generalisierung (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	4/115 (3,5 [1; 8,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Einfache partielle Anfälle (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	4/115 (3,5 [1; 8,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Komplex partielle Anfälle (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	3/115 (2,6 [0,5; 7,4])	0/26 (0 [0; 13,2])
Petit mal Epilepsie (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	3/115 (2,6 [0,5; 7,4])	0/26 (0 [0; 13,2])
Klonischer Krampf (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Epilepsie (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Postiktaler Zustand (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Anfall-Cluster (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Tonische Konvulsion (PT)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Suizidalität	0/34 (0 [0; 10,3])	6/115 (5,2 [1,9; 11])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])

Abkürzungen: KI - Konfidenzintervall nach Clopper Pearson; n - Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N - Gesamtzahl Patienten; PT - *Preferred Term*; SMQ - *Standardised MedDRA Queries*; UE - Unerwünschtes Ereignis

a: Dargestellt werden alle Kategorien von speziellem Interesse (definiert von UCB Pharma GmbH für die Einreichung bei der EMA) sowie zugehörige PT falls in mindestens einer der drei Studienpopulationen für die Kategorie eine Indizienz von $\geq 10\%$ vorlag.

b: Die Zahl der Patienten in den einzelnen PT summieren sich nicht notwendigerweise zur Anzahl der Patienten in den Kategorien auf, da ein Patient mehrere PT haben kann

Der Tabelle 4-41 können die „UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“, die von UCB Pharma GmbH definiert wurden, sowie die dazugehörigen PT (ab einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in den von UCB Pharma GmbH definierten Kategorien in einer der untersuchten Populationen) entnommen werden. Die Darstellung der Inzidenz ab $\geq 10\%$ trägt der im Verhältnis zu Erwachsenen kleinen Studienpopulation Rechnung (10% entsprechen jeweils drei Patienten in der Studie N01263 sowie der Langzeit-follow-up-Population in der Studie N01266, und zwölf Patienten in der direkt rekrutierten Population der Studie N01266) und soll somit der Übersichtlichkeit dienen. Alle aufgetretenen UE sind der Vollständigkeit halber

darüber hinaus in den Zusatzauswertungen aufgeführt (UCB Pharma GmbH, 2018b; UCB Pharma GmbH, 2018a).

In Zusammenhang mit der Auswertung der „UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“ konnte gezeigt werden, dass im Behandlungszeitraum keine UE auftraten, die Einfluss auf das Wachstum oder das Auftreten von Nierenschädigungen, schweren unerwünschten Hautreaktionen oder Malignomen hatten. Mit einer Inzidenz von <10% wurden UE der Kategorie „Potenzial zu Medikamentenmissbrauch und -abhängigkeit“, „Angstzustände“, „Blutkrankheiten“, „Kognitive Beeinträchtigung“, „Depression“, „Endokrine Funktion oder Geschlechtsreifung“, „Hepatotoxizität“, „Psychose“ oder „Suizidalität“ in mindestens einer der Studien N01263 und N01266 berichtet.

Bei 2,9% (95%-KI: [0,1; 15,3]) der Patienten der Studie N01263 sowie 19,1% (95%-KI: [12,4; 27,5]) der direkt rekrutierten Patienten und 30,8% (95%-KI: [14,3; 51,8]) der Langzeit-*follow-up*-Patienten der Studie N01266 wurden „Stürze“ dokumentiert. Bei 8,8% (95%-KI: [1,9; 23,7]) der Patienten der Studie N01263 sowie 30,4% (95%-KI [22,2; 39,7]) der direkt rekrutierten Patienten und 23,1% (95%-KI [9; 43,6]) der Langzeit-*follow-up*-Patienten der Studie N01266 wurde eine Anfallsverschlechterung verzeichnet.

In der Kategorie „Verhaltensstörung“ wurde bei 23,5% (95%-KI: [10,7; 41,2]) der Patienten in der Studie N01263 sowie 23,5% (95%-KI: [16,1; 32,3]) der direkt rekrutierten Patienten und 11,5% (95%-KI: [2,4; 30,2]) der Langzeit-*follow-up*-Population der Studie N01266 über UE berichtet. Die beiden einzigen UE, die in dieser Kategorie mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ beobachtet wurden, sind „psychomotorische Hyperaktivität“ mit 11,8% (95%-KI: [3,3; 27,5]) in der Studienpopulation der N01263 sowie „Reizbarkeit“ mit 11,3% (95%-KI [6,2; 18,6]) in der direkt rekrutierten Population der N01266. In der Kategorie „Beeinträchtigung der Entwicklung des Nervensystems“ zeigten in der Studie N01263 vier (11,8%, 95%-KI: [3,3; 27,5]) Patienten, sowie sieben (6,1%, 95%-KI: [2,5; 12,1]) in der direkt rekrutierte Population der Studie N01266 entsprechende UE. Hier ist mit 11,8% (95%-KI: [3,3; 27,5]) das UE „psychomotorische Hyperaktivität“ in der Studienpopulation der Studie N01263 der einzige Wert über 10.

Verhaltensstörungen und kognitive Auffälligkeiten sind häufige Begleiterscheinungen bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen, aktiven Epilepsien. Beeinflusst werden diese Pathologien durch verschiedene Faktoren wie z. B. Erkrankungsbeginn, Anfallsfrequenz oder Ätiologie der Epilepsie (Panzer et al., 2015). Es ergeben sich bisher keine Hinweise, dass es unter Brivaracetam zu einer Verschlechterung dieser größtenteils schon vorbestehenden Auffälligkeiten kam (*Response to Clinical Safety Question 25* (European Medicines Agency (EMA), 2018)).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis fünf Jahren) aus der Studie N01266 (direkt rekrutierte Population sowie Langzeit-*follow-up*-Population).

Kategorien	Baseline			Letzter verfügbarer Wert		
	n	Baseline Arithmetisches Mittel (Median)	SD	n	Differenz Arithmetisches Mittel (Median)	SD
Aggressives Verhalten						
direkt rekrutierte Population	22	59,2 (54,0)	11,5	21	-1,5 (0,0)	11,3
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	8	55,4 (53,0)	6,0	8	2,1 (0,5)	3,9
Ängstlich/Depressiv						
direkt rekrutierte Population	22	58,6 (56,0)	8,3	21	-4,5 (-2,0)	6,2
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	8	56,3 (52,0)	8,8	8	-0,3 (-1,0)	7,0
Aufmerksamkeitsprobleme						
direkt rekrutierte Population	22	62,9 (67,0)	8,8	21	-1,6 (0,0)	8,6
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	8	61,8 (62,0)	9,5	8	-0,1 (0,0)	4,8
Emotionale Reaktivität						
direkt rekrutierte Population	22	59,9 (55,0)	11,5	21	-5,6 (-2,0)	10,4
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	8	57,3 (53,0)	8,6	8	3,5 (0,0)	9,3
Schlafprobleme						
direkt rekrutierte Population	22	57,5 (53,0)	9,4	21	-2,1 (0,0)	8,2
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	8	55,6 (54,5)	5,5	8	0,4 (0,0)	6,3
Körperliche Beschwerden						
direkt rekrutierte Population	22	59,1 (55,5)	8,7	21	-3,4 (0,0)	8,7
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	8	57,9 (62,0)	6,6	8	-1,5 (0,0)	5,1
Sozialer Rückzug						
direkt rekrutierte Population	22	66,4 (67,0)	11,1	21	-3,7 (-1,0)	10,7
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	8	61,6 (60,0)	12,7	8	2,8 (0,0)	10,5
Abkürzungen: n - Anzahl Patienten; SD - Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)						

Bis auf die Mittelwerte der Kategorien „Aggressives Verhalten“, „Emotionale Reaktivität“ und „Schlafprobleme“ bzgl. der Langzeit-*follow-up*-Population zeigen die Mittelwerte eine Abnahme der jeweiligen Score bei kleiner Patientenzahl an. Da die Standardabweichungen im Verhältnis zu den Mittelwerten jedoch sehr groß sind, kann anhand dieser Ergebnisse keine Aussage über eine Verschlechterung oder Verbesserung bzgl. der sieben Kategorien gemäß des „Achenbach CBCL 1½-5“ getroffen werden. Daher wird im Folgenden die Veränderung von „normal“, „grenzwertig“ und „klinisch signifikant“ zu „normal“, „grenzwertig“ und „klinisch signifikant“ aufgeführt.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“, klassifiziert gemäß Handbuch, aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis fünf Jahren) aus der Studie N01266.

		Direkt rekrutierte Population				Langzeit-follow-up-Population			
„Achenbach CBCL 1½-5“ Kategorien	Baseline	Normal n (%)	GW n (%)	KS n (%)	Total n (%)	Normal n (%)	GW n (%)	KS n (%)	Total n (%)
Aggressives Verhalten	Normal	15 (68,2)	0	0	16* (72,7)	7 (87,5)	0	0	7 (87,5)
	GW	1 (4,5)	0	0	1 (4,5)	0	1 (12,5)	0	1 (12,5)
	KS	2 (9,1)	0	3 (13,6)	5 (22,7)	0	0	0	0
	Total	18 (81,8)	0	3 (13,6)	22* (100)	7 (87,5)	1 (12,5)	0	8 (100)
Ängstlich/Depressiv	Normal	15 (68,2)	1 (4,5)	0	16 (72,7)	6 (75,0)	0	0	6 (75,0)
	GW	3 (13,6)	0	0	4* (18,2)	1 (12,5)	0	0	1 (12,5)
	KS	1 (4,5)	0	1 (4,5)	2 (9,1)	0	1 (12,5)	0	1 (12,5)
	Total	19 (86,4)	1 (4,5)	1 (4,5)	22* (100)	7 (87,5)	1 (12,5)	0	8 (100)
Aufmerksamkeitsprobleme	Normal	8 (36,4)	1 (4,5)	1 (4,5)	10 (45,5)	4 (50,0)	0	0	4 (50,0)
	GW	2 (9,1)	1 (4,5)	2 (9,1)	6* (27,3)	1 (12,5)	1 (12,5)	0	2 (25,0)
	KS	2 (9,1)	2 (9,1)	2 (9,1)	6 (27,3)	0	0	2 (25,0)	2 (25,0)
	Total	12 (54,5)	4 (18,2)	5 (22,7)	22* (100)	5 (62,5)	1 (12,5)	2 (25,0)	8 (100)
Emotionale Reaktivität	Normal	14 (63,6)	1 (4,5)	0	15 (68,2)	4 (50,0)	0	1 (12,5)	5 (62,5)
	GW	1 (4,5)	1 (4,5)	0	3* (13,6)	1 (12,5)	1 (12,5)	0	2 (25,0)
	KS	3 (13,6)	0	1 (4,5)	4 (18,2)	0	1 (12,5)	0	1 (12,5)
	Total	18 (81,8)	2 (9,1)	1 (4,5)	22* (100)	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)	8 (100)

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

„Achenbach CBCL 1½-5“ Kategorien	Baseline	Direkt rekrutierte Population				Langzeit-follow-up-Population			
		Normal n (%)	GW n (%)	KS n (%)	Total n (%)	Normal n (%)	GW n (%)	KS n (%)	Total n (%)
Schlafprobleme	Normal	17 (77,3)	0	0	18* (81,8)	8 (100)	0	0	8 (100)
	GW	0	0	1 (4,5)	1 (4,5)	0	0	0	0
	KS	1 (4,5)	0	2 (9,1)	3 (13,6)	0	0	0	0
	Total	18 (81,8)	0	3 (13,6)	22* (100)	8 (100)	0	0	8 (100)
Körperliche Beschwerden	Normal	11 (50,0)	1 (4,5)	0	13* (59,1)	6 (75,0)	1 (12,5)	0	7 (87,5)
	GW	3 (13,6)	2 (9,1)	0	5 (22,7)	0	1 (12,5)	0	1 (12,5)
	KS	3 (13,6)	0	1 (4,5)	4 (18,2)	0	0	0	0
	Total	17 (77,3)	3 (13,6)	1 (4,5)	22* (100)	6 (75,0)	2 (25,0)	0	8 (100)
Sozialer Rückzug	Normal	9 (40,9)	0	0	9 (40,9)	4 (50,0)	0	2 (25,0)	6 (75,0)
	GW	1 (4,5)	0	2 (9,1)	3 (13,6)	0	0	0	0
	KS	5 (22,7)	0	4 (18,2)	10* (45,5)	1 (12,5)	0	1 (12,5)	2 (25,0)
	Total	15 (68,2)	0	6 (27,3)	22* (100)	5 (62,5)	0	3 (37,5)	8 (100)

Abkürzungen: GW - grenzwertig; KS - Klinisch signifikant; * - beinhaltet fehlende Werte

Die geringen relativen Häufigkeiten der Veränderungen von Normal zu Grenzwertig oder klinisch signifikant (bei ohnehin niedriger Patientenzahl) in allen Kategorien, lassen keine Schlüsse hinsichtlich eventueller Verbesserungen oder Verschlechterungen zu. Bei keinem mittels der Fragebögen „Achenbach CBCL 1½-5“ abgefragten Scores gab es damit einen Hinweis auf eine relevante Änderung von Baseline zum letzten verfügbaren Wert unter der Behandlung mit Brivaracetam.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 6-18“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von sechs bis 16 Jahren) aus der Studie N01266 (direkt rekrutierte Population sowie Langzeit-*follow-up*-Population)

Kategorien	Baseline			Letzter verfügbarer Wert		
	n	Baseline Arithmetisches Mittel (Median)	SD	n	Differenz Arithmetisches Mittel (Median)	SD
Aggressives Verhalten						
direkt rekrutierte Population	90	60,1 (59,5)	8,5	88	-2,1 (-1,0)	6,8
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	16	61,5 (62,5)	9,2	16	-3,8 (-1,5)	9,1
Ängstlich/Depressiv						
direkt rekrutierte Population	90	58,5 (57,0)	8,7	88	-1,6 (0,0)	7,7
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	16	57,3 (56,0)	7,9	16	-3,2 (0,0)	8,8
Aufmerksamkeitsprobleme						
direkt rekrutierte Population	90	65,7 (65,5)	10,8	88	-2,6 (-1,0)	8,5
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	16	61,1 (60,0)	10,2	16	-3,0 (-1,5)	7,3
Regelverletzendes Verhalten						
direkt rekrutierte Population	90	57,3 (55,0)	6,8	88	-2,0 (0,0)	6,3
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	16	58,5 (56,0)	7,7	16	-2,3 (-1,0)	5,9
Soziale Probleme						
direkt rekrutierte Population	90	63,9 (65,0)	8,4	88	-2,1 (-2,0)	5,8
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	16	62,6 (64,0)	8,5	16	-4,1 (-4,5)	7,9
Körperliche Beschwerden						
direkt rekrutierte Population	90	61,7 (61,0)	7,6	88	-3,2 (-4,0)	6,5
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	16	59,9 (60,0)	7,8	16	-5,6 (-7,0)	11,9
Denk-, (Schlaf-) und repetitive Probleme						
direkt rekrutierte Population	90	59,6 (58,0)	8,8	88	-1,4 (0,0)	8,6
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	16	61,3 (62,5)	6,7	16	-5,6 (-5,0)	6,8
Rückzüglich/depressiv						
direkt rekrutierte Population	90	59,7 (58,0)	8,7	88	0,6 (0,0)	7,3
Langzeit- <i>follow-up</i> -Population	16	60,1 (59,5)	7,7	16	0,4 (2,0)	10,2

Abkürzungen: n - Anzahl Patienten; SD - Standardabweichung (*Standard Deviation*)

Bis auf die Mittelwerte der Kategorien „Rückzüglich/depressiv“ der direkt rekrutierten und Langzeit-*follow-up*-Population zeigen die Mittelwerte eine Abnahme der jeweiligen Scores bei kleiner Patientenzahl an. Da die Standardabweichungen im Verhältnis zu den Mittelwerten jedoch sehr groß sind, kann anhand dieser Ergebnisse keine Aussage über eine Verschlechterung oder Verbesserung bzgl. der acht Kategorien gemäß des „Achenbach CBCL 6-18“ getroffen werden. Daher wird im Folgenden die Veränderung von „normal“, „grenzwertig“ und „klinisch signifikant“ zu „normal“, „grenzwertig“ und „klinisch signifikant“ aufgeführt.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 6-18“, klassifiziert gemäß Handbuch, aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von sechs bis 16 Jahren) aus der Studie N01266

„Achenbach CBCL 6-18“ Kategorien	Baseline	Direkt rekrutierte Population				LTFU Population			
		Normal n (%)	GW n (%)	KS n (%)	Total n (%)	Normal n (%)	GW n (%)	KS n (%)	Total n (%)
Aggressives Verhalten	Normal	56 (62,2)	5 (5,6)	1 (1,1)	64* (71,1)	9 (56,3)	1 (6,3)	0	10 (62,5)
	GW	11 (12,2)	4 (4,4)	4 (4,4)	19 (21,1)	2 (12,5)	0	0	2 (12,5)
	KS	4 (4,4)	1 (1,1)	2 (2,2)	7 (7,8)	2 (12,5)	1 (6,3)	1 (6,3)	4 (25,0)
	Total	71 (78,9)	10 (11,1)	7 (7,8)	90* (100)	13 (81,3)	2 (12,5)	1 (6,3)	16 (100)
Ängstlich/Depressiv	Normal	58 (64,4)	2 (2,2)	2 (2,2)	64* (71,1)	10 (62,5)	2 (12,5)	0	12 (75,0)
	GW	13 (14,4)	5 (5,6)	1 (1,1)	19 (21,1)	2 (12,5)	1 (6,3)	0	3 (18,8)
	KS	2 (2,2)	3 (3,3)	2 (2,2)	7 (7,8)	1 (6,3)	0	0	1 (6,3)
	Total	73 (81,1)	10 (11,1)	5 (5,6)	90* (100)	13 (81,3)	3 (18,8)	0	16 (100)
Aufmerksamkeitsprobleme	Normal	37 (41,1)	4 (4,4)	1 (1,1)	44* (48,9)	10 (62,5)	0	0	10 (62,5)
	GW	5 (5,6)	12 (13,3)	3 (3,3)	20 (22,2)	1 (6,3)	0	2 (12,5)	3 (18,8)
	KS	7 (7,8)	3 (3,3)	16 (17,8)	26 (28,9)	0	2 (12,5)	1 (6,3)	3 (18,8)
	Total	49 (54,4)	19 (21,1)	20 (22,2)	90* (100)	11 (68,8)	2 (12,5)	3 (18,8)	16 (100)
Regelverletzendes Verhalten	Normal	67 (74,4)	6 (6,7)	0	75* (83,3)	12 (75,0)	0	0	12 (75,0)
	GW	5 (5,6)	1 (1,1)	1 (1,1)	7 (7,8)	1 (6,3)	0	0	1 (6,3)
	KS	6 (6,7)	1 (1,1)	1 (1,1)	8 (8,9)	1 (6,3)	2 (12,5)	0	3 (18,8)
	Total	78 (86,7)	8 (8,9)	2 (2,2)	90* (100)	14 (87,5)	2 (12,5)	0	16 (100)

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

„Achenbach CBCL 6-18“ Kategorien	Baseline	Direkt rekrutierte Population				LTFU Population			
		Normal n (%)	GW n (%)	KS n (%)	Total n (%)	Normal n (%)	GW n (%)	KS n (%)	Total n (%)
Soziale Probleme	Normal	38 (42,2)	5 (5,6)	0	44* (48,9)	7 (43,8)	1 (6,3)	0	8 (50,0)
	GW	14 (15,6)	8 (8,9)	2 (2,2)	24 (26,7)	4 (25,0)	0	1 (6,3)	5 (31,3)
	KS	2 (2,2)	8 (8,9)	11 (12,2)	22* (24,4)	1 (6,3)	0	2 (12,5)	3 (18,8)
	Total	54 (60,0)	21 (23,3)	13 (14,4)	90* (100)	12 (75,0)	1 (6,3)	3 (18,8)	16 (100)
Körperliche Beschwerden	Normal	53 (58,9)	6 (6,7)	1 (1,1)	62* (68,9)	11 (68,8)	0	1 (6,3)	12 (75,0)
	GW	8 (8,9)	0	3 (3,3)	11 (12,2)	2 (12,5)	0	0	2 (12,5)
	KS	6 (6,7)	6 (6,7)	5 (5,6)	17 (18,9)	2 (12,5)	0	0	2 (12,5)
	Total	67 (74,4)	12 (13,3)	9 (10,0)	90* (100)	15 (93,8)	0	1 (6,3)	16 (100)
Denk-, (Schlaf-) und repetitive Probleme	Normal	55 (61,1)	4 (4,4)	4 (4,4)	64* (71,1)	10 (62,5)	0	0	10 (62,5)
	GW	5 (5,6)	1 (1,1)	2 (2,2)	9* (10,0)	3 (18,8)	1 (6,3)	1 (6,3)	5 (31,3)
	KS	9 (10,0)	1 (1,1)	7 (7,8)	17 (18,9)	1 (6,3)	0	0	1 (6,3)
	Total	69 (76,7)	6 (6,7)	13 (14,4)	90* (100)	14 (87,5)	1 (6,3)	1 (6,3)	16 (100)
Rückzüglich/depressiv	Normal	48 (53,3)	9 (10,0)	3 (3,3)	61* (67,8)	10 (62,5)	0	1 (6,3)	11 (68,8)
	GW	7 (7,8)	2 (2,2)	5 (5,6)	15* (16,7)	1 (6,3)	1 (6,3)	1 (6,3)	3 (18,8)
	KS	2 (2,2)	4 (4,4)	8 (8,9)	14 (15,6)	1 (6,3)	0	1 (6,3)	2 (12,5)
	Total	57 (63,3)	15 (16,7)	16 (17,8)	90* (100)	12 (75,0)	1 (6,3)	3 (18,8)	16 (100)

Abkürzungen: GW - grenzwertig; KS - Klinisch signifikant; * - beinhaltet fehlende Werte

Die geringen relativen Häufigkeiten der Veränderungen von Normal zu Grenzwertig oder klinisch signifikant in allen Kategorien, lassen keine Schlüsse hinsichtlich eventueller Verbesserungen oder Verschlechterungen zu. Bei keinem mittels der Fragebögen „Achenbach CBCL 6-18“ abgefragten Score gab es damit einen Hinweis auf eine relevante Änderung von Baseline zum letzten verfügbaren Wert.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF®-P“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier Jahren)

Kategorien	Baseline			Letzter verfügbarer Wert		
	n	Baseline Arithmetisches Mittel (Median)	SD	n	Differenz Arithmetisches Mittel (Median)	SD
Inhibitorische Selbstkontrolle	12	61,0 (60,5)	13,6	11	-7,0 (-6,0)	15,1
Flexibilität	12	56,9 (56,5)	12,4	11	-6,8 (-6,0)	12,3
Metakognitive Entwicklung	10	68,3 (72,5)	19,8	9	-9,4 (-5,0)	12,7
Gesamtwert Exekutive Funktionen	10	64,5 (65,5)	16,9	9	-9,6 (-7,0)	13,2

Abkürzungen: n - Anzahl Patienten; SD - Standardabweichung (*Standard Deviation*)

Die Darstellung der Ergebnisse für alle Kategorien des „BRIEF®-P“ zeigt für eine sehr niedrige Patientenzahl ($n \leq 12$) im Mittel eine Abnahme der jeweiligen Score an. Da die Standardabweichungen im Verhältnis zu den Mittelwerten jedoch sehr groß sind, kann anhand dieser Ergebnisse keine Aussage über eine Verschlechterung oder Verbesserung bzgl. der Kategorien des „BRIEF®-P“ getroffen werden. Daher wird im Folgenden die Veränderung von „normal“, „grenzwertig“ und „klinisch signifikant“ zu „normal“, „grenzwertig“ und „klinisch signifikant“ aufgeführt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF®-P“, klassifiziert gemäß Handbuch, aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier Jahren)

„BRIEF®-P“ Kategorien	Baseline	Normal n (%)	GW n (%)	KS n (%)	Total n (%)
Inhibitorische Selbstkontrolle	Normal	2 (16,7)	0	1 (8,3)	3 (25,0)
	GW	3 (25,0)	2 (16,7)	0	5 (41,7)
	KS	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	4* (33,3)
	Total	6 (50,0)	3 (25,0)	2 (16,7)	12* (100)
Flexibilität	Normal	3 (25,0)	0	1 (8,3)	4 (33,3)
	GW	2 (16,7)	2 (16,7)	0	4 (33,3)
	KS	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	4* (33,3)
	Total	6 (50,0)	3 (25,0)	2 (16,7)	12* (100)
Metakognitive Entwicklung	Normal	3 (25,0)	0	0	3 (25,0)
	GW	0	0	0	0
	KS	1 (8,3)	2 (16,7)	3 (25,0)	7* (58,3)
	Total	4 (33,3)	2 (16,7)	4* (33,3)	12* (100)
Gesamtwert Exekutive Funktionen	Normal	2 (16,7)	0	0	2 (16,7)
	GW	2 (16,7)	1 (8,3)	0	3 (25,0)
	KS	1 (8,3)	1 (8,3)	2 (16,7)	5* (41,7)
	Total	5 (41,7)	2 (16,7)	3* (25,0)	12*(100)

Abkürzungen: GW - grenzwertig; KS - Klinisch signifikant; * - beinhaltet fehlende Werte

Die geringen relativen Häufigkeiten der Veränderungen von „normal“ zu „grenzwertig“ oder „klinisch signifikant“ (bei ohnehin niedriger Patientenzahl) in allen Kategorien lassen keine Schlüsse hinsichtlich eventueller Verbesserungen oder Verschlechterungen zu. Bei keinem mittels der Fragebögen „BRIEF®-P“ abgefragten Scores gab es damit einen Hinweis auf eine relevante Änderung von Baseline zum letzten verfügbaren Wert.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF®“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von fünf bis 16 Jahren)

Kategorien	Baseline			Letzter verfügbarer Wert		
	n	Baseline Arithmetisches Mittel (Median)	SD	n	Differenz Arithmetisches Mittel (Median)	SD
Verhaltensregulation	95	62,4 (62,0)	14,4	93	-2,8 (-3,0)	11,0
Kognitive Regulation	93	62,9 (65,0)	13,5	91	-2,0 (-2,0)	9,9
Gesamtwert Exekutive Funktionen	90	63,7 (67,0)	13,9	88	-2,4 (-2,5)	10,4

Abkürzungen: n - Anzahl Patienten; SD -: Standardabweichung (*Standard Deviation*)

Die Darstellung der Ergebnisse für alle Kategorien des „BRIEF®“ zeigt im Mittel eine Abnahme der jeweiligen Scores an. Da die Standardabweichungen im Verhältnis zu den Mittelwerten jedoch sehr groß sind, kann anhand dieser Ergebnisse keine Aussage über eine Verschlechterung oder Verbesserung bzgl. der elf Kategorien getroffen werden. Daher wird im Folgenden die Veränderung von „normal“, „grenzwertig“ und „klinisch signifikant“ zu „normal“, „grenzwertig“ und „klinisch signifikant“ aufgeführt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF®“, klassifiziert gemäß Handbuch, aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von fünf bis 16 Jahren)

„BRIEF®“ Kategorien	Baseline	Normal n (%)	GW n (%)	KS n (%)	Total n (%)
Verhaltensregulation	Normal	17 (17,0)	4 (4,0)	0	22* (22,0)
	GW	12 (12,0)	12 (12,0)	7 (7,0)	31 (31,0)
	KS	1 (1,0)	10 (10,0)	30 (30,0)	42* (42,0)
	Total	31* (31,0)	27* (27,0)	39* (39,0)	100* (100)
Kognitive Regulation	Normal	11 (11,0)	6 (6,0)	0	17 (17,0)
	GW	10 (10,0)	13 (13,0)	5 (5,0)	29* (29,0)
	KS	2 (2,0)	7 (7,0)	37 (37,0)	47* (47,0)
	Total	24* (24,0)	28* (28,0)	45* (45,0)	100* (100)
Gesamtwert Exekutive Funktionen	Normal	12 (12,0)	8 (8,0)	0	20 (20,0)
	GW	9 (9,0)	6 (6,0)	4 (4,0)	20* (20,0)
	KS	2 (2,0)	8 (8,0)	39 (39,0)	50* (50,0)
	Total	24* (24,0)	26* (26,0)	47* (47,0)	100* (100)

Abkürzungen: GW - grenzwertig; KS - Klinisch signifikant; * - beinhaltet fehlende Werte

Die geringen relativen Häufigkeiten der Veränderungen von „normal“ zu „grenzwertig“ oder „klinisch signifikant“ in allen Kategorien lassen keine Schlüsse hinsichtlich eventueller Verbesserungen oder Verschlechterungen zu. Bei keinem mittels der Fragebögen „BRIEF®“ abgefragten Scores gab es damit einen Hinweis auf eine relevante Änderung von Baseline zum letzten verfügbaren Wert.

Tabelle 4-50: „Schwerwiegende UE nach SOC“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren)

Schwerwiegende UE nach Systemorganklasse (SOC)	n/N (% [95% KI])		
	N01263	N01266 (direkt rekrutierte Population)	N01266 (Langzeit-follow-up-Population)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0/34 (0 [0; 10,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0/34 (0 [0; 10,3])	3/115 (2,6 [0,5; 7,4])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0/34 (0 [0; 10,3])	6/115 (5,2 [1,9; 11])	1/26 (3,8 [0,1; 19,6])
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0/34 (0 [0; 10,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Erkrankungen des Nervensystems	2/34 (5,9 [0,7; 19,7])	11/115 (9,6 [4,9; 16,5])	5/26 (19,2 [6,6; 39,4])
Psychiatrische Erkrankungen	0/34 (0 [0; 10,3])	3/115 (2,6 [0,5; 7,4])	0/26 (0 [0; 13,2])
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0/34 (0 [0; 10,3])	3/115 (2,6 [0,5; 7,4])	0/26 (0 [0; 13,2])
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0/34 (0 [0; 10,3])	1/115 (0,9 [0; 4,7])	0/26 (0 [0; 13,2])
Gefäßerkrankungen	0/34 (0 [0; 10,3])	2/115 (1,7 [0,2; 6,1])	0/26 (0 [0; 13,2])
Abkürzungen: KI - Konfidenzintervall nach Clopper Pearson; n - Anzahl Patienten mit einem Ereignis, N - Gesamtzahl Patienten; SOC - Systemorganklasse; UE - Unerwünschte Ereignisse			

„Schwerwiegende UE“ traten in einer Gesamtrate von 5,9% (95%-KI: [0,7; 19,7]) bei den Patienten der Studie N01263 auf, sowie bei 20% (95%-KI: [13,1; 28,5]) der Patienten der direkt rekrutierten Population und 19,2% (95%-KI: [6,6; 39,4]) der Patienten der Langzeit-follow-up-Population der Studie N01266. Mit 5,9% (95%-KI: [0,7; 19,7]) der Patienten der Studie N01263, 9,6% (95%-KI: [4,9; 16,5]) der direkt rekrutierten Population und 19,2% (95%-KI: [6,6; 39,4]) der Langzeit-follow-up-Population der Studie N01266 wurde als häufigstes „Schwerwiegendes UE“ eine Erkrankung des Nervensystems dokumentiert.

Zusammenfassend bestätigt sich die gute Verträglichkeit von Brivaracetam auch bei Kindern und Jugendlichen in Übereinstimmung mit den vorherigen Erfahrungen bei Erwachsenen. Das bei Kindern beobachtete Verträglichkeitsprofil von Brivaracetam stimmte mit dem bei Erwachsenen beobachteten Verträglichkeitsprofil überein.

4.3.2.3.3 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – 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 4-51: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
N01266	<p>Für alle Scores des PedsQL™: Anzahl an Patienten mit berechenbarem Score zu Baseline, mittlere Baselinewerte und deren Standardabweichung, Mediane zu Baseline sowie Anzahl der Patienten, mittlere Veränderung zur Visite 7 (12 Monate nach Baseline) und deren Standardabweichung, Mediane der Veränderung und individuelle Veränderung gemäß des minimalen klinisch relevanten Unterschiedes. Da die Studie zum Zeitpunkt der Dossiererstellung andauernd ist, ist die Visite 7 (12 Monate nach Baseline) die letzte Visite, für die noch für mehr als 50% der Patienten aus dem <i>Safety Set</i> Daten vorhanden sind.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des validierten Fragebogens PedsQL™:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtscore PedsQL™ (<i>Total Score</i>) 2. Psychische Gesundheit (<i>Psychological Health Score</i>) 3. Physische Funktionen (<i>Physical Functioning</i>) 4. Emotionales Verhalten (<i>Emotional Functioning</i>) 5. Soziales Verhalten (<i>Social Functioning</i>) 6. Schulische Fähigkeiten (<i>School Functioning</i>)

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.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Bei der Studie N01266 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Bei Studien mit diesem Design ist aufgrund des Fehlens von Kontrollarmen von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial der „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ ist daher als „hoch“ anzunehmen.

Operationalisierung des Endpunktes „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“

Der PedsQL™ wird retrospektiv für die vergangenen vier Wochen erhoben, individuelle Fragen wurden mittels einer 5-Punkte Likert Skala gezählt (Antwortmöglichkeiten: nie, fast nie, manchmal, oft, immer). Der Gesamtscore PedsQL™ von 0 bis 100 Punkten wird durch die Summe der Rohwerte kalkuliert, wobei höhere Werte auf ein besseres Wohlbefinden und

damit eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweisen. Der minimale klinisch relevante Unterschied liegt für selbst berichtete Fragebögen bei einer Änderung um mindestens 4,4 Punkte und bei Beantwortung durch den stellvertretenden Erziehungsberechtigten bei einer Änderung um mindestens 4,5 Punkte (Varni & Limbers, 2009).

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ liegen nur Daten für die direkt rekrutierte Population der Studie N01266 vor.

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.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für das Label relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren)

Score	Baseline			Visite 7 (Monat 12)		
	n	Baseline Arithmetisches Mittel (Median)	SD	n	Differenz Arithmetisches Mittel (Median)	SD
Gesamtscore PedsQL™	89	66,6 (67,4)	17,7	49	-1,5 (0,0)	14,1
Psychische Gesundheit	89	64,6 (63,3)	17,8	49	-1,2 (0,0)	15,8
Physische Funktionen	89	70,1 (78,1)	23,8	49	-2,0 (0,0)	17,3
Emotionales Verhalten	89	69,2 (70,0)	19,3	49	-1,0 (0,0)	16,8
Soziales Verhalten	89	64,4 (65,0)	24,8	49	-0,8 (0,0)	20,5
Schulische Fähigkeiten	85	60,3 (60,0)	21,7	49	-1,8 (0,0)	22,4

Abkürzungen: n - Anzahl Patienten; SD - Standardabweichung (*Standard Deviation*)

In allen Scores des PedsQL™ zeigt sich im Mittel eine Verminderung der Werte zur Visite 7 bezogen auf die Baseline. Eine individuelle Änderung von weniger als 4,4/4,5 Skalenpunkten ist dabei als nicht relevant anzusehen. Im Median zeigte sich keine Veränderung zwischen Baseline und Visite 7.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ auf Basis des MCID aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM in der für die Zulassung relevanten Studienpopulation (Patienten mit fokalen Anfällen im Alter von vier bis 16 Jahren)

Score	n	Veränderungen von Baseline zu Visite 7		
		Verschlechtert n (%)	Unverändert n (%)	Verbessert n (%)
Gesamtscore PedsQL™	49	16 (32,7)	17 (34,7)	16 (32,7)
Psychische Gesundheit	49	17 (34,7)	15 (30,6)	17 (34,7)
Physische Funktionen	49	21 (42,9)	11 (22,4)	17 (34,7)
Emotionales Verhalten	49	20 (40,8)	10 (20,4)	19 (38,8)
Soziales Verhalten	49	20 (40,8)	9 (18,4)	20 (40,8)
Schulische Fähigkeiten	49	22 (44,9)	5 (10,2)	22 (44,9)

Abkürzungen: MCID - *Minimally Clinical Important Difference* (minimaler klinisch relevanter Unterschied); n - Anzahl Patienten
 Verschlechtert: Veränderung gegenüber Baseline < -MCID,
 Unverändert: -MCID >= Veränderung gegenüber Baseline <= MCID,
 Verbessert: Veränderung gegenüber Baseline > MCID

Die näherungsweise gleichen Anzahlen der zugeordneten Klassifizierungen „Verschlechtert“ und „Verbessert“ aller Scores des PedsQL™ ergeben keinen Hinweis auf eine relevante Änderung von Baseline zu Visite 7 unter der Behandlung mit Brivaracetam.

4.3.2.3.3.4 „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“ – 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 4-54: Operationalisierung von „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
N01263	Verlauf der Plasma-Konzentration von Brivaracetam vom Zeitpunkt vor der ersten Dosisgabe bis 12 Stunden danach an den Tagen 7, 14 und 21. Die Auswertung erfolgte auf dem <i>Pharmacokinetik-per-Protocol-Set</i> , das sind alle Patienten, die mindestens eine Plasmaprobe mit aufgezeichneter Entnahmezeit bei mindestens einer Visite mit dokumentierter Einnahmezeit von Brivaracetam aufwiesen.

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.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Bei der Studie N01263 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens von Kontrollarmen ist bei Studien mit diesem Design generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Der explorative Endpunkt „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“ der Studie N01263 basiert auf quantitativen biochemischen Messwerten der pharmakokinetischen Eigenschaften von Brivaracetam, welche als Laborparameter objektiv bewertbar sind. Eine unverzerrte Einschätzung des Endpunkts ist daher möglich.

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.

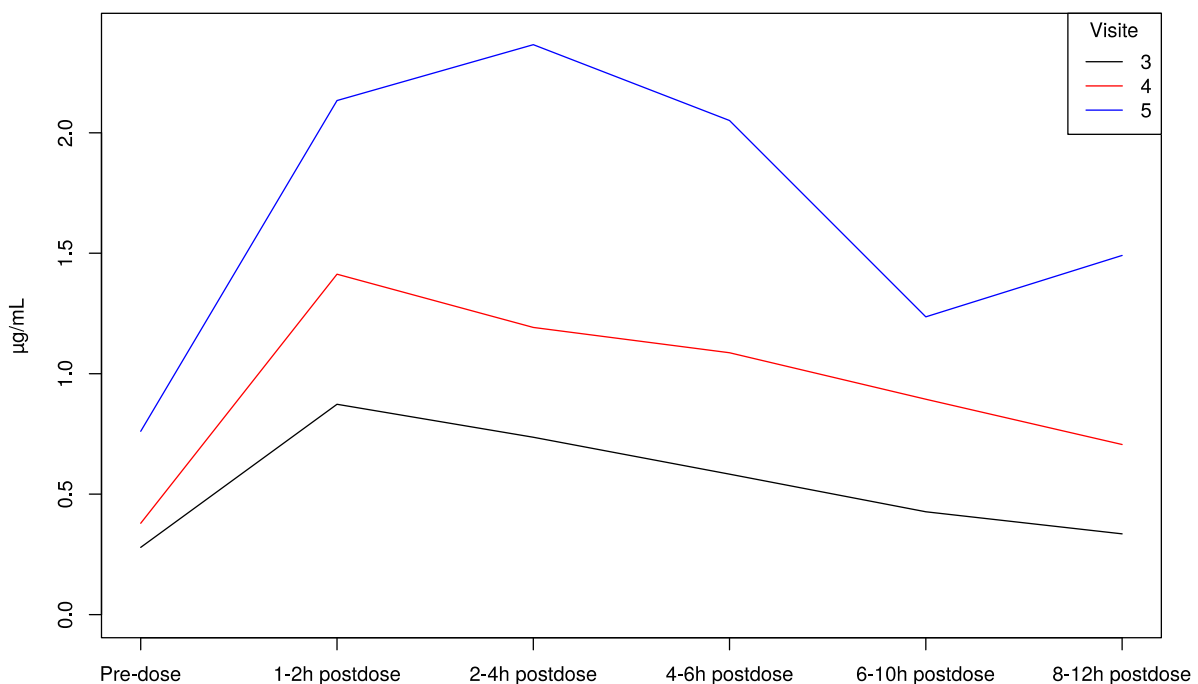


Abbildung 5: Verlauf der Plasmakonzentration von Brivaracetam

In Abbildung 5 ist die Exposition von Brivaracetam im Blut anhand der Plasmakonzentration zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Rahmen der Evaluierungsphase der Studie N01263 (Visiten 3 bis 5) dargestellt.

Die Plasmakonzentration von Brivaracetam wird jeweils vor Gabe und zu fünf verschiedenen Zeitpunkten nach Verabreichung des Arzneimittels bestimmt. Die Messung der Talspiegelkonzentration erfolgt vor Einnahme von Brivaracetam (Zeitpunkt „pre-dose“). Anschließend erfolgt die Messung der Plasmakonzentration in Zeitintervallen bis zu zwölf Stunden nach Einnahme.

Der Verlauf der Plasmakonzentration von Brivaracetam zeigt einen Anstieg über die Visiten 3 bis 5. Gemäß der im Studienprotokoll definierten Steigerung der Dosis von Brivaracetam im Rahmen der Evaluierungsphase der Studie, kann wie erwartet daraus geschlossen werden, dass die Plasmakonzentrationen des Arzneimittels bei steigender Dosis zunehmen (Schoemaker et al., 2017b).

Populationspharmakokinetische Analyse

Es wurden insgesamt 600 Plasmakonzentrationen von 96 Patienten gesammelt. Diese wurden zusammen mit Kovariaten wie Alter, Geschlecht, Komedikation (Induktor im Vergleich zu Noninduktor) und einigen anderen einer populationspharmakokinetischen Analyse unterzogen, um die Dosierungen zu bestimmen, die zu vergleichbaren Arzneimittelexpositionen führen wie die bei Erwachsenen zugelassenen Dosierungen. Weiterhin wurde der Einfluss der untersuchten Kovariaten auf die Arzneimittelexposition untersucht.

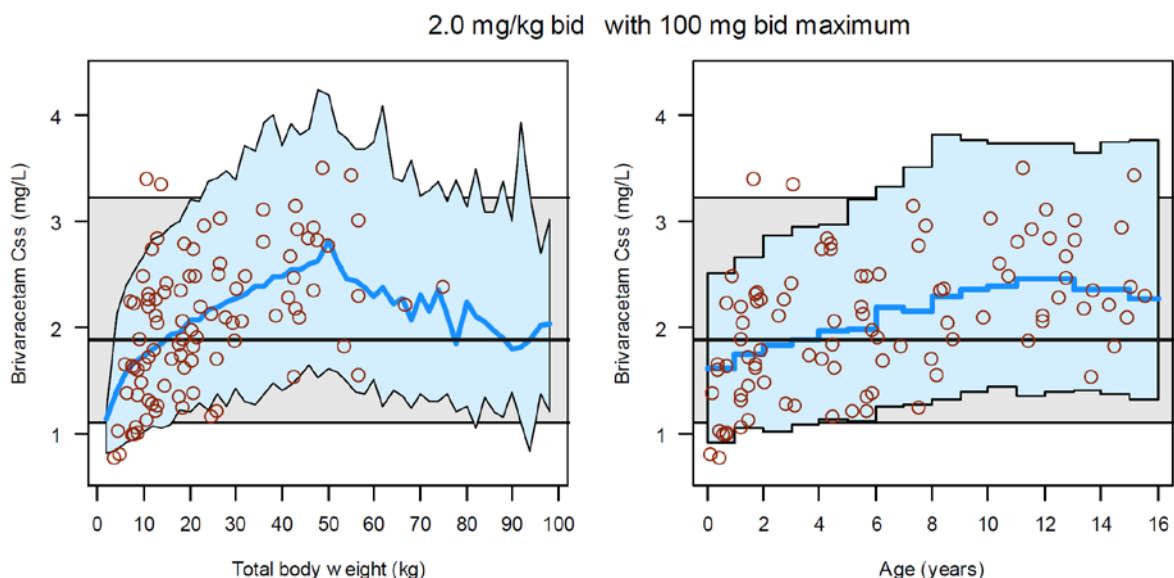


Abbildung 6: Arzneimittelexposition von Brivaracetam bei Patienten im Alter bis 16 Jahre
Abkürzungen: bid - zweimal täglich (*bis in die*); C_{ss} - *Steady-State* Plasmakonzentration

In Abbildung 6 ist die Arzneimittelexposition als *Steady-State* Plasmakonzentration (C_{ss}) gegen das Körpergewicht (linke Graphik) bzw das Alter (rechte Graphik) dargestellt. Die blaue Fläche zeigt das 90% Vorhersageintervall für die *Steady-State* Plasmakonzentrationen der pädiatrischen Population unter einer Dosierung von 2 mg/kg KG zweimal täglich mit dem Median (blaue Linie) zusammen mit dem Referenzbereich bei Erwachsenen unter einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich (grauer Bereich, schwarze Linie=Median). Die roten Kreise stellen individuelle Prädiktionen dar. Die Simulationen für die pädiatrische Population liegen nahezu vollständig im Referenzbereich für Erwachsene und zeigen, dass die Arzneimittelexposition auch bei einer Dosierung von 2 mg/kg KG zweimal täglich (maximal zugelassene Dosis von Brivaracetam in dieser Population) im Referenzbereich liegt (Schoemaker et al., 2017b). Da die Wirksamkeit von Antiepileptika bei fokalen Anfällen von Erwachsenen hin zu Kindern extrapoliert werden kann (Pellock et al., 2012), kann bei gleicher Arzneimittelexposition eine gleiche Wirksamkeit angenommen werden. Eine Dosis von 2 mg/kg KG zweimal täglich gilt daher als maximale Brivaracetam-Dosis bei Kindern.

Da die Kinetik von Brivaracetam dosisproportional ist, sind die entsprechenden Äquivalentdosen für 25 und 50 mg zweimal täglich bei Erwachsenen 0.5 und 1.0 mg/kg KG zweimal täglich bei Kindern.

4.3.2.3.5 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.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 dargelegt, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die Darstellung der Wirksamkeit und Verträglichkeit zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Brivaracetam erfolgt für die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren mit Epilepsie, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden und bei denen eine Zusatzbehandlung angezeigt ist, anhand der Studien N01263 und N01266. Die zwei Zulassungsstudien haben ein nicht vergleichendes Studiendesign, weshalb die Studienergebnisse deskriptiv in Abschnitt 4.3.2.3.3 abgebildet sind. Der Nutzen von Brivaracetam wird dabei anhand der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen patientenrelevanten

Endpunkte dargestellt. Als explorativer Endpunkt wird unterstützend die „Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“ präsentiert. In die Phase 3-Studie N01266 konnten geeignete Patienten direkt eingeschlossen werden oder aus der Phase 2a-Studie N01263 in diese Langzeitstudie übertreten. Somit ergeben sich die drei betrachteten Populationen: Patienten aus der Studie N01263, direkt rekrutierte Population der Studie N01266 und Langzeit-*follow-up*-Population der Studie N01266. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser drei Populationen zusammenfassend beschrieben:

„50%-Responder-Rate“

Eine Reduktion der Anzahl der Tage mit epileptischen Anfällen um mindestens 50% konnte bei 36,4% (95%-KI: [17,2; 59,3]) der Patienten der Studie N01263, 51,7% (95%-KI: [40,8; 62,6]) der direkt rekrutierten Population sowie bei 58,8% (95%-KI: [32,9; 81,69]) der Langzeit-*follow-up*-Population der Studie N01266 beobachtet werden.

„Unerwünschte Ereignisse“

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ setzt sich aus den folgenden Variablen zusammen: „UE-Rate“, „Schwerwiegende UE“, „Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE“, „Todesfälle“, „UE nach SOC und PT“, „UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“ und „Schwerwiegende UE nach SOC“.

„UE-Rate“

Die „UE-Rate“ lag bei 67,6% (95%-KI: [49,5; 82,6]) in der Studie N01263, bei 93,9% (95%-KI: [87,9; 97,5]) in der direkt rekrutierten Population der Studie N01266 und bei 96,2% (95%-KI: [80,4; 99,9]) bei der Langzeit-*follow-up*-Population der Studie N01266.

„Schwerwiegende UE“

In der Studie N01263 wurde bei 5,9% (95%-KI: [0,7; 19,7]) der Patienten ein „Schwerwiegendes UE“ verzeichnet, in der Studie N01266 bei 20% (95%-KI: [13,1; 28,5]) der direkt rekrutierten Population und bei 19,2% (95%-KI: [6,6; 39,4]) der Langzeit-*follow-up*-Population.

„Studien-/Therapieabbrüche aufgrund von UE“

Ein „Studien-/Therapieabbruch aufgrund von UE“ erfolgte in der Studie N01263 bei 14,7% (95%-KI: [5; 31,1]) der Patienten, bei 4,3% (95%-KI: [1,4; 9,9]) der direkt rekrutierten Population und bei 7,7% (95%-KI: [0,9; 25,1]) der Langzeit-*follow-up*-Population der Studie N01266.

„Todesfälle“

In der Studie N01263 wurden keine „Todesfälle“ im Beobachtungszeitraum dokumentiert, in der Studie N01266 in der relevanten Population bei jeweils einem Patienten der direkt rekrutierten Population (0,9%, 95%-KI: [0; 4,7]) und der Langzeit-*follow-up*-Population (3,8%, 95%-KI: [0,1; 19,6]). Keiner dieser Todesfälle war mit der Behandlung mit Brivaracetam assoziiert.

„UE nach SOC und PT“

In den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, bei „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, bei „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie bei weiteren „Untersuchungen“ wurden PT mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ dokumentiert.

In der Studie N01263 wurden in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ die UE gemäß PT „Psychomotorische Hyperaktivität“ (11,8%, 95%-KI: [3,3; 27,5]), „Krampfanfall“ (8,8%, 95%-KI: [1,9; 23,7]) und „Somnolenz“ (8,8%, 95%-KI: [1,9; 23,7]) am häufigsten berichtet.

In der Studie N01266 wurden in der direkt rekrutierten bzw. Langzeit-*follow-up*-Population die PT „Nasopharyngitis“ (27%, 95%-KI: [19,1; 36] bzw. 23,1%, 95%-KI: [9; 43,6]), „Pharyngitis“ (24,3%, 95%-KI: [16,8; 33,2] bzw. 19,2%, 95%-KI: [6,6; 39,4]), „Krampfanfall“ (21,7%, 95%-KI: [14,6; 30,4] bzw. 19,2%, 95%-KI: [6,6; 39,4]) und „Fieber“ (20%, 95%-KI: [13,1; 28,5] bzw. 26,9%, 95%-KI: [11,6; 47,8]) am häufigsten berichtet.

„UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“

In Zusammenhang mit der Auswertung der „UE-Kategorien von speziellem Interesse bei Kindern“ konnte gezeigt werden, dass im Behandlungszeitraum keine UE auftraten, die Einfluss auf das Wachstum, das Auftreten von Nierenschädigungen, schweren unerwünschten Hautreaktionen oder Malignomen hatten.

In der Studie N01263 wurden UE der Kategorien „Verhaltensstörung“ (23,5%, 95%-KI: [10,7; 41,2]), „Beeinträchtigung der Entwicklung des Nervensystems“ (11,8%, 95%-KI: [3,3; 27,5]) und „Anfallsverschlechterung“ (8,8%, 95%-KI: [1,9; 23,7]) am häufigsten berichtet.

In der Studie N01266 wurden in der direkt rekrutierten bzw. Langzeit-*follow-up*-Population die UE-Kategorien „Verhaltensstörung“ (23,5%, 95%-KI: [16,1; 32,3] bzw. 11,5%, 95%-KI: [2,4; 30,2]), „Stürze“ (19,1%, 95%-KI: [12,4; 27,5] bzw. 30,8%, 95%-KI: [14,3; 51,8]) und „Anfallsverschlechterung“ (30,4%, 95%-KI [22,2; 39,7]) bzw. 23,1%, 95%-KI [9; 43,6]) am häufigsten berichtet.

Im Allgemeinen treten Verhaltensstörungen und kognitive Auffälligkeiten als häufige Begleiterscheinungen bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen, aktiven Epilepsien auf. Beeinflusst werden diese Pathologien durch verschiedene Faktoren wie z. B. Erkrankungsbeginn, Anfallsfrequenz oder Ätiologie der Epilepsie (Panzer et al., 2015). Es ergeben sich bisher keine Hinweise, dass es unter Brivaracetam zu einer Verschlechterung dieser größtenteils schon vorbestehenden Auffälligkeiten kam (*Response to Clinical Safety Question 25* (European Medicines Agency (EMA), 2018)).

Endpunkte zu Kognition und Verhalten nach „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“

Bei keinem mittels der Fragebögen „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“ abgefragten Scores gab es einen Hinweis auf eine relevante Änderung von Baseline zum letzten verfügbaren Wert.

Endpunkte zum Verhalten nach „BRIEF®-P“ und „BRIEF®“

Bei keinem mittels der Fragebögen „BRIEF®-P“ und „BRIEF®“ abgefragten Scores gab es einen Hinweis auf eine relevante Änderung von Baseline zum letzten verfügbaren Wert.

„Schwerwiegende UE nach SOC“

Die aufgetretenen schwerwiegenden UE der Studie N01263 (5,9%, 95%-KI: [0,7; 19,7]) konnten alle der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zugeordnet werden. Die häufigsten schwerwiegenden UE der direkt rekrutierten Population (9,6%, 95%-KI: [4,9; 16,5]) und der Langzeit-*follow-up*-Population (19,2%, 95%-KI: [6,6; 39,4]) wurden ebenfalls als „Erkrankung des Nervensystems“ dokumentiert.

„Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

In der Studie N01266 wurden Skalen zu „Psychische Gesundheit“, „Physische Funktionen“, „Emotionales Verhalten“, „Soziales Verhalten“ und „Schulische Fähigkeiten“ sowie ein „Gesamtscore“ abgefragt. Bei keinem mittels des Fragebogens PedsQL™ abgefragten Score wurde eine relevante Änderung von Baseline zu Visite 7 ermittelt.

„Plasmakonzentration von Brivaracetam pro Zeitpunkt“

Die Plasmakonzentrationen von Brivaracetam stiegen bei erhöhter Dosis in der Studie N01263 über die Visiten 3 bis 5 (Tag 7, 14 und 21) erwartungsgemäß an. Die in der Studie N01263 gesammelten Plasmakonzentrationen wurden zusätzlich zur graphischen Darstellung und der einfachen statistischen Analyse nach Entnahmezeitpunkt einer populationspharmakokinetischen Analyse unterzogen und darauf basierend die AUC von Brivaracetam bei verschiedenen Dosierungen simuliert. Die Ergebnisse zeigen, dass die AUC von Brivaracetam bei Kindern unter Dosierungen von 4 mg/kg KG täglich vergleichbar ist zu den Werten bei Erwachsenen, die mit 200 mg täglich therapiert wurden. Da die Kinetik von Brivaracetam dosisproportional ist, sind die entsprechenden Äquivalentdosen für 25 und 50 mg zweimal täglich bei Erwachsenen 0,5 und 1,0 mg/kg KG zweimal täglich bei Kindern. Für Kinder mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr werden die Erwachsenendosen verwendet.

Subgruppenanalysen

Es wurden lediglich die Studienpopulation aus der Studie N01263, die direkt rekrutierte Population sowie die Langzeit-*follow-up*-Population der Studie N01266 analysiert. Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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.

Brivaracetam ist zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie zugelassen (UCB Pharma GmbH, 2018d; UCB Pharma GmbH, 2018c; UCB Pharma GmbH, 2018e). Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Indikationserweiterung von Brivaracetam bei pädiatrischen Patienten im Alter von vier bis 16 Jahren.

Kinder stellen eine sehr vulnerable Bevölkerungsgruppe dar, die vor unnötigen Eingriffen und Studien geschützt werden muss. Laut der zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer sollen Studien an Kindern nur durchgeführt werden, „wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann“ (Zentrale Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer, 2004). Es konnte bereits gezeigt werden, dass bei fokalen Epilepsien bei Kindern ab zwei Jahren und Erwachsenen eine ähnliche Pathophysiologie angenommen werden kann (Pellock et al., 2017), weshalb die EMA davon ausgeht, dass Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen eine ähnliche Wirksamkeit zeigt wie bei erwachsenen Patienten. In ihrer „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ weist auch die EMA darauf hin, dass fokale Epilepsien in Kindern ab vier Jahren einen ähnlichen klinischen Verlauf zeigen, wie in jugendlichen oder erwachsenen Patienten (European Medicines Agency (EMA), 2010). Sie gibt zudem an, dass die Wirksamkeit von Antikonvulsiva bei therapieresistenten fokalen Epilepsien bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar ist und Studienergebnisse von Erwachsenen zur Wirksamkeit auf die pädiatrische Patientenpopulation übertragen werden können (European Medicines Agency (EMA), 2010). Darüber hinaus sollen jedoch Studien zur Pharmakokinetik und Verträglichkeit durchgeführt werden. UCB Pharma GmbH ist diesen regulatorischen Vorgaben in der klinischen Entwicklung zur pädiatrischen Population von Brivaracetam gefolgt. In der VerfO des G-BA ist definiert, dass für den Nachweis des Zusatznutzens vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen sind. In dem vorliegenden Anwendungsgebiet kann diesem Anspruch an den Evidenzgrad der Studien für die Nutzenbewertung aufgrund der ethischen Berücksichtigung pädiatrischer Patienten und der entsprechenden regulatorischen Vorgaben der EMA nicht entsprochen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018).

Die in diesem Dossier dargestellten einarmigen Studien N01263 und N01266 sind dem Studiendesign der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018)) zuzuordnen. Prinzipiell sind die darin

untersuchten Endpunkte geeignet, einen Nachweis zum patientenrelevanten Zusatznutzen für die pädiatrische Patientenpopulation zu treffen.

Die pädiatrischen Studien wurden im Rahmen dieses Dossiers deskriptiv dargestellt und zeigen den Behandlungseffekt von Brivaracetam in dem beobachteten Anwendungsgebiet. Auf die Berechnung nicht adjustierter indirekter Vergleiche zur zVT wurde aufgrund der eingeschränkten Akzeptanz dieser Methodik verzichtet. Als Ergebnissicherheit der Nachweise wird von einem Anhaltspunkt ausgegangen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Hintergrund

Epilepsie ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch das wiederholte, spontane, unprovokierte Auftreten epileptischer Anfälle gekennzeichnet ist und deren Symptome von Ort und Umfang, sowie der Intensität der pathologischen Aktivität

abhängen und variieren (DGN, 2017). Das Auftreten von epileptischen Anfällen ist für die Betroffenen mit erheblichen Belastungen verbunden. Sie schränkt die Lebensqualität der betroffenen Patienten ein, beeinflusst Mortalität und Morbidität und stellt für die Psyche eine enorme Belastung dar (Sperling, 2004; Wiebe, 2006; Villanueva et al., 2013; Garcia et al., 2015).

Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung geht die Epilepsie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (Berg et al., 2013), z. B. aufgrund von Unfällen oder dem sogenannten SUDEP (Sander & Bell, 2004; Sperling, 2004; Fazel et al., 2013). Weitaus häufiger als tödliche Anfallsverläufe sind Verletzungen durch anfallsbedingte Zwischenfälle, die besonders bei einhergehendem Bewusstseinsverlust ein hohes Unfallrisiko für die Betroffenen bergen (Sperling, 2004; Nei & Bagla, 2007; de Boer et al., 2008).

Brivaracetam ist zugelassen zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie (UCB Pharma GmbH, 2018e; UCB Pharma GmbH, 2018d; UCB Pharma GmbH, 2018c). Die in diesem Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation umfasst aufgrund der Zulassungserweiterung ausschließlich Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 16 Jahren.

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden durch zwei nicht vergleichende Studien (N01263 und N01266) untersucht. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern konnte keine direkt vergleichende Studie von Brivaracetam mit einer der vom G-BA definierten zVT identifiziert werden. Für die Bewertung des Nutzens von Brivaracetam wurden die Ergebnisse der zwei Zulassungsstudien daher deskriptiv in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Mit den Ergebnissen der pädiatrischen Zulassungsstudien liegen nun Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen vor.

Bewertung des Zusatznutzens von Brivaracetam anhand der dargestellten Studienergebnisse auf Endpunktebene

Methodisch lässt sich aufgrund der Aussagekraft und Ergebnissicherheit auf Endpunktebene kein quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten. Zusammenfassend wird daher von UCB Pharma GmbH aus formalen Gründen ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht. Auf eine detaillierte Gesamteinschätzung des Zusatznutzens auf Endpunktebene wird aufgrund der vorliegenden Datenlage verzichtet.

Nachfolgend werden in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Zulassung die positiven Therapieeffekte einer Zusatztherapie von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen im Alter von vier bis 16 Jahren zusammengefasst.

Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit bzw. das Erreichen von Anfallsfreiheit stellt eine unmittelbare Verbesserung der Situation der Patienten dar und sind das primäre Ziel einer antikonvulsiven Therapie. Die beiden untersuchten Studien zeigen die Wirksamkeit von Brivaracetam bei der betrachteten pädiatrischen Population. So erlangten in der

Langzeitstudie N01266 sowohl in der direkt rekrutierten Population als auch der Langzeit-*follow-up*-Population mehr als die Hälfte der Patienten (51,7% bzw. 58,8%) eine Reduktion der Anzahl der Tage mit Anfällen um mindestens 50%. Die Studie N01263 bestand aus einer im Vergleich zur N01266 wesentlich kürzeren Evaluationsphase von maximal fünf Wochen. Dennoch konnte auch in dieser Studie bereits bei mehr als einem Drittel der Patienten (36,4%) die 50%-Reduktion der Anzahl der Tage mit Anfällen erreicht werden. Der Endpunkt „50%-Responder-Rate“ ist direkt patientenrelevant und unterstützt den Wirksamkeitsbeleg aus der Erwachsenenpopulation von Brivaracetam. Eine Zusatzbehandlung mit Brivaracetam stellt somit nicht nur für Erwachsene, wie bereits in einer vorherigen Nutzenbewertung dargelegt, sondern auch für Kinder und Jugendliche von vier bis 16 Jahren eine wirksame und wichtige Therapieoption dar.

Eine Therapie mit antikonvulsiven Medikamenten ist mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Eine wichtige Anforderung an Antikonvulsiva ist daher ein auch langfristig tolerierbares Nebenwirkungsprofil. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund einer häufig über Jahre bis Jahrzehnte andauernden medikamentösen Therapie von zentraler Bedeutung. Die Langzeitstudie N01266 untersuchte bereits einen langen Zeitraum, der mit einer Evaluationsphase von ungefähr drei Jahren einer chronischen Erkrankung Rechnung trägt. Die dabei erfassten unerwünschten Ereignisse spiegeln die Behandlungssituation der pädiatrischen Population wider. Bei „UE von speziellem Interesse bei Kindern“ wurden in der überwiegenden Anzahl der Kategorien nur wenige (Inzidenz <10%) oder keine Fälle verzeichnet. Auch in Bezug auf Kognition und Verhalten, welche mithilfe der Fragebögen „Achenbach CBCL 1½-5“ und „Achenbach CBCL 6-18“ sowie „BRIEF®-P“ und „BRIEF®“ untersucht wurden, zeigte sich in der untersuchten pädiatrischen Population kein nachteiliger Einfluss von Brivaracetam. Besonders hervorzuheben ist, dass es auch in dem Behandlungszeitraum von ca. drei Jahren nur bei sehr wenigen Patienten zu einem „Studien-/Therapieabbruch aufgrund von UE“ kam: 4,3% der direkt rekrutierten Population bzw. 7,7% der Langzeit-*follow-up*-Population der Studie N01266 brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Neben der Gefahr der Anfälle als solches und den damit einhergehenden körperlichen Beeinträchtigungen, stellt die Epilepsie abhängig von Anfallsschwere und Anfallsfrequenz eine schwere psychosoziale Belastung für die Patienten dar. Die Unberechenbarkeit des Auftretens der Anfälle sowie gesellschaftliche Vorurteile können zu Stigmatisierung und sozialer Isolation führen (de Boer et al., 2008; Taylor et al., 2011; Bellon et al., 2013; Fiest et al., 2014). Die speziellen Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen sind bei einer antikonvulsiven Therapie zu berücksichtigen. Die im Rahmen der Fragestellung dieser Nutzenbewertung dargestellte Patientenpopulation befindet sich sowohl in der körperlichen als auch psychischen Entwicklung, daher können insbesondere diese Patienten eine epileptische Erkrankung und deren dauerhafte medikamentöse Therapien als belastend empfinden. Ein verabreichtes Antikonvulsivum sollte daher die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten nicht negativ beeinflussen. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde in der Studie N01266 für die direkt rekrutierte Population anhand des PedsQL™-Fragebogens ermittelt. Dabei wurden Skalen zu „Psychische Gesundheit“,

„Physische Funktionen“, „Emotionales Verhalten“, „Soziales Verhalten“ und „Schulische Fähigkeiten“ sowie ein „Gesamtscore“ abgefragt. Der Vergleich von Baseline zur Visite (Monat 12) zeigte, dass es keine relevante Änderung gab. Die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird durch Brivaracetam demnach nicht nachteilig beeinflusst.

Fazit

In Übereinstimmung mit der Zulassung zeigen die beiden pädiatrischen Studien in der Gesamtschau die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen im Alter von vier bis 16 Jahren. Aufgrund des nicht kontrollierten Studiendesigns wird für die einarmigen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Methodisch lässt sich aufgrund der Aussagekraft und Ergebnissicherheit auf Endpunktebene kein quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten. Zusammenfassend wird daher von UCB Pharma GmbH aus formalen Gründen ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

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 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

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.

Bei der systematischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern nach RCT, die Brivaracetam in der für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren mit fokalen Anfällen untersuchen, konnten keine relevanten Publikationen und Studien identifiziert werden, die zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden können (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Daher wurden im vorliegenden Dossier auch weitere Untersuchungen bzw. Studien eines geringeren Evidenzlevels als RCT eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1). Es liegen zwei einarmige klinische Studien im Anwendungsgebiet vor, welche die prädefinierten Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen erfüllen (siehe Abschnitt 4.2.2).

Kinder stellen eine sehr vulnerable Bevölkerungsgruppe dar, die vor unnötigen Eingriffen und Studien geschützt werden muss. Laut der zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer sollen Studien an Kindern nur durchgeführt werden, „wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann“ (Zentrale Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer, 2004). Es konnte bereits gezeigt werden, dass bei fokalen Epilepsien bei Kindern ab 2 Jahren und Erwachsenen eine ähnliche Pathophysiologie angenommen werden kann (Pellock et al., 2017), weshalb davon ausgegangen werden kann, dass Brivaracetam bei Kindern und Jugendlichen eine ähnliche Wirksamkeit zeigt wie bei erwachsenen Patienten. In ihrer „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ weist auch die EMA darauf hin, dass fokale Epilepsien in Kindern ab 4 Jahren einen ähnlichen klinischen Verlauf zeigen, wie in jugendlichen oder erwachsenen Patienten (European Medicines Agency (EMA), 2010). Sie gibt zudem an, dass die Wirksamkeit von Antikonvulsiva bei therapieresistenten fokalen Epilepsien bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar ist und Studienergebnisse von Erwachsenen zur Wirksamkeit auf die pädiatrische Patientenpopulation übertragen werden können (European Medicines Agency (EMA), 2010). Darüber hinaus sollen jedoch Studien zur Pharmakokinetik und Verträglichkeit durchgeführt werden. UCB Pharma GmbH ist diesen regulatorischen Vorgaben in der klinischen Entwicklung zur pädiatrischen Population von Brivaracetam gefolgt.

Die in diesem Dossier beschriebene Zulassungserweiterung umfasst Kinder im Alter von vier bis 16 Jahren und beruht auf einem pädiatrischen Prüfplan (*Paediatric Investigation Plan*, PIP), der für die Zulassungserweiterung ausschließlich die hier vorgelegten einarmigen, nicht randomisierten Studien N01263 und N01266 beinhaltet. Mit diesen in der durchgeführten

systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien N01263 und N01266 liegen somit, in Übereinstimmung mit der EMA-Leitlinie zur Durchführung klinischer Studien bei Epilepsie und der Zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer, ethisch vertretbare einarmige, nicht randomisierte Studien vor.

In Jugendlichen und Erwachsenen ab 16 Jahren mit fokalen Anfällen konnte die Wirksamkeit von Brivaracetam bereits durch die Reduktion der Anfallshäufigkeit bei guter Verträglichkeit nachgewiesen werden. In der pharmakokinetischen Studie N01263 und der Langzeit-*follow-up*-Studie N01266 zeigte Brivaracetam auch bei Kindern und Jugendlichen von vier bis 16 Jahren ein gutes Verträglichkeitsprofil.

Weiterhin wurden im Rahmen dieser Studie die vorausberechneten Dosierungen für die pädiatrische Population überprüft und angepasst. Basierend auf diesen Ergebnissen hat UCB Pharma GmbH mit Hilfe einer populationspharmakokinetischen Analyse die Äquivalentdosen für Kinder bestimmt. Diese liegen bei 1, 2 und 4 mg/kg KG/Tag (für Kinder bis 50 kg Körpergewicht; darüber werden die Erwachsenendosen verwendet) und zeigen jeweils vergleichbare Arzneimittelexposition in Kindern, wie die zugelassenen Dosen 50, 100 und 200 mg/Tag bei Erwachsenen (Schoemaker et al., 2017b).

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. Es lagen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

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 2005²², Molenberghs 2010²³). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen

²² Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²³ 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.

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 2006²⁴) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁵) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

²⁴ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁵ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-56: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	Titel	Datenquelle
N01263	Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of Adjunctive Administration of Brivaracetam in Subjects from ≥ 1 Month to < 16 Years Old with Epilepsy	Studienbericht (UCB Pharma SA, 2013) Registereinträge (EU-CTR, 2013; clinicaltrials.gov, 2017; ICTRP, 2017) Zusatzauswertungen (UCB Pharma GmbH, 2018b)
N01266	Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Long-Term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects with Epilepsy	Studienbericht (UCB Pharma SA, 2017) Registereinträge (EU-CTR, 2014; clinicaltrials.gov, 2018; ICTRP, 2018b; ICTRP, 2018a) Zusatzauswertungen (UCB Pharma GmbH, 2018a)

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. Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA). 2018. Reliability and Validity Information. Verfügbar unter: <http://www.aseba.org/ordering/reliabilityvalidity.html> [Zugriff am: 12.06.2018]
2. Bellon, M., Walker, C., Peterson, C. & Cookson, P. 2013. The "E" word: epilepsy and perceptions of unfair treatment from the 2010 Australian Epilepsy Longitudinal Survey. *Epilepsy & Behavior*, 27(1), 251-6. Epub 2013/03/05.
3. Berg, A. T., Nickels, K., Wirrell, E. C., Geerts, A. T., Callenbach, P. M., Arts, W. F., et al 2013. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics*, 132(1), 124-31. Epub 2013/06/12.
4. Cansu, A. 2010. Antiepileptic drugs and hormones in children. *Epilepsy Research*, 89(1), 89-95. Epub 2009/10/13.
5. clinicaltrials.gov. 2017. NCT00422422: Open-label, Pharmacokinetic, Safety and Efficacy Study of Adjunctive Brivaracetam in Children With Epilepsy.
6. clinicaltrials.gov. 2018. NCT01364597: Open-label Long-term Study of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Subjects With Epilepsy.
7. Cramer, J. A., Gordon, J., Schachter, S. & Devinsky, O. 2007. Women with epilepsy: hormonal issues from menarche through menopause. *Epilepsy & Behavior*, 11(2), 160-78. Epub 2007/07/31.
8. de Boer, H. M., Mula, M. & Sander, J. W. 2008. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 12(4), 540-6. Epub 2008/02/19.
9. DGfE 2015. Epilepsie für BetreuerInnen und Eltern

10. DGN 2017. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Stand: Mai 2017.
11. EU-CTR. 2013. EUCTR-2006-006536-22: Open-label, Single-arm, Multicenter, Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of Adjunctive Administration of Brivaracetam in Subjects from ≥ 1 Month to < 16 Years Old with Epilepsy. [Zugriff am: 01.06.2018]
12. EU-CTR. 2014. EUCTR-2011-000374-60: Open-label, Single-Arm, Multicenter, Long-term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects with Epilepsy. [Zugriff am: 01.06.2018]
13. European Commission (EC). 2016. Commission Implementing Decision of 14.1.2016 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Briviact - brivaracetam", a medicinal product for human use.
14. European Medicines Agency (EMA). 2010. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf
15. European Medicines Agency (EMA). 2018. Type II assessment report – CHMP group of variations including an extension of indication assessment report: Briviact (brivaracetam). EMA/344762/2018.
16. European Parliament and the council of the European Union. 2006a. Regulation (EC) No 1901/2006 of the european parliament and of the council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf [Zugriff am: 01.06.2018]
17. European Parliament and the council of the European Union. 2006b. Regulation (EC) No 1902/2006 of the european parliament and of the council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf [Zugriff am: 01.06.2018]
18. Fazel, S., Wolf, A., Langstrom, N., Newton, C. R. & Lichtenstein, P. 2013. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet*, 382(9905), 1646-54. Epub 2013/07/26.
19. Fiest, K. M., Birbeck, G. L., Jacoby, A. & Jette, N. 2014. Stigma in epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14(5), 444. Epub 2014/03/22.
20. Garcia, M. E., Garcia-Morales, I. & Gil-Nagel, A. 2015. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study). *Epilepsy Research*, 110, 157-65. Epub 2015/01/27.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-220 Brivaracetam zur Behandlung fokaler Epilepsieanfälle.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 17. November 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 11.04.2018 B2 in Kraft getreten am 12. April 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1554/VerfO_2017-11-17_iK-2018-04-12.pdf

23. HGC GesundheitsConsult 2015. Abschlussbericht – Epidemiologische Analyse der Epilepsie in Deutschland auf Grundlage von GKV-Routinedaten.
24. ICTRP. 2017. NCT00422422: Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of Adjunctive Administration of Brivaracetam in Subjects From =1 Month to <16 Years Old With Epilepsy. [Zugriff am: 01.06.2018]
25. ICTRP. 2018a. NCT01364597: Open-label, Single-arm, Multicenter, Long-term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects With Epilepsy. [Zugriff am: 01.06.2018]
26. ICTRP. 2018b. EUCTR2011-000374-60-BE: Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Long-term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects With Epilepsy. [Zugriff am: 01.06.2018]
27. 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
28. Jones, J. E., Watson, R., Sheth, R., Caplan, R., Koehn, M., Seidenberg, M., et al 2007. Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 49(7), 493-7. Epub 2007/06/27.
29. Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S. & Kauffman, R. E. 2003. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*, 349(12), 1157-67. Epub 2003/09/19.
30. Morrell, M. J. 2002. Epilepsy in women. *American Family Physician*, 66(8), 1489-94. Epub 2002/11/01.
31. Mulugeta, Y., Barrett, J. S., Nelson, R., Eshete, A. T., Mushtaq, A., Yao, L., et al 2016. Exposure Matching for Extrapolation of Efficacy in Pediatric Drug Development. *Journal of Clinical Pharmacology*, 56(11), 1326-34. Epub 2016/04/05.
32. Nei, M. & Bagla, R. 2007. Seizure-related injury and death. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 7(4), 335-41. Epub 2007/07/10.
33. Neligan, A., Bell, G. S., Johnson, A. L., Goodridge, D. M., Shorvon, S. D. & Sander, J. W. 2011. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain*, 134(Pt 2), 388-95. Epub 2011/02/01.
34. Neubauer, B. A. G., Stephanie; Hahn, Andreas 2008. Epilepsie im Kindes- und Jugendalter.
35. Panzer, A., Polster, T. & Siemes, H. 2015. *Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen*.
36. PAR. 2018a. BRIEF®-P – Behavior Rating Inventory of Executive Function®-Preschool Version. Verfügbar unter: <https://www.parinc.com/Products/Pkey/26> [Zugriff am: 12.06.2018]
37. PAR. 2018b. BRIEF® – Behavior Rating Inventory of Executive Function®. Verfügbar unter: <https://www.parinc.com/Products/Pkey/23> [Zugriff am: 12.06.2018]
38. Pellock, J. M., Carman, W. J., Thyagarajan, V., Daniels, T., Morris, D. L. & D'Cruz, O. 2012. Efficacy of antiepileptic drugs in adults predicts efficacy in children: a systematic review. *Neurology*, 79(14), 1482-9. Epub 2012/09/08.
39. Pellock, J. M., Arzimanoglou, A., D'Cruz, O., Holmes, G. L., Nordli, D. & Shinnar, S. 2017. Extrapolating evidence of antiepileptic drug efficacy in adults to children ≥ 2 years of age with focal seizures: The case for disease similarity. *Epilepsia*, 58(10), 1686-96. Epub 2017/07/30.

40. Rinnert, S. 2010. Erwachsenwerden mit Epilepsie – Epilepsie, Pubertät und Sexualität. Verfügbar unter: http://www.epikurier.de/fileadmin/pdf/sonderausgabe_07/symposium.pdf
41. Sander, J. W. & Bell, G. S. 2004. Reducing mortality: an important aim of epilepsy management. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(3), 349-51. Epub 2004/02/18.
42. Schoemaker, R., Wade, J. R. & Stockis, A. 2017a. Extrapolation of a Brivaracetam Exposure-Response Model from Adults to Children with Focal Seizures. *Clinical Pharmacokinetics*. Epub 2017/09/09.
43. Schoemaker, R., Wade, J. R. & Stockis, A. 2017b. Brivaracetam population pharmacokinetics in children with epilepsy aged 1 month to 16 years. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(6), 727-33.
44. SGB IX. 2001. Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb9ua_ndg/BJNR104600001.html
45. Shankar, R., Donner, E. J., McLean, B., Nashef, L. & Tomson, T. 2017. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disorders*, 19(1), 1-9. Epub 2017/02/22.
46. Sperling, M. R. 2004. The consequences of uncontrolled epilepsy. *CNS Spectr*, 9(2), 98-101, 6-9. Epub 2004/03/05.
47. Taylor, J., Baker, G. A. & Jacoby, A. 2011. Levels of epilepsy stigma in an incident population and associated factors. *Epilepsy & Behavior*, 21(3), 255-60. Epub 2011/05/18.
48. UCB Pharma GmbH. 2017. Definition der UE-Kategorien von speziellem Interesse.
49. UCB Pharma GmbH. 2018a. Studie N01266 – Zusatzauswertungen.
50. UCB Pharma GmbH. 2018b. Studie N01263 – Zusatzauswertungen.
51. UCB Pharma GmbH. 2018c. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
52. UCB Pharma GmbH. 2018d. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
53. UCB Pharma GmbH. 2018e. Fachinformation Briviact® 10 mg/25 mg/50 mg/75 mg/100 mg Filmtabletten (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
54. UCB Pharma SA. 2013. Studienbericht N01263: Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of Adjunctive Administration of Brivaracetam in Subjects from ≥ 1 Month to < 16 Years Old with Epilepsy.
55. UCB Pharma SA. 2017. Studienbericht N01266: Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Long-Term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects with Epilepsy.
56. Varni, J. W., Seid, M. & Rode, C. A. 1999. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical Care*, 37(2), 126-39. Epub 1999/02/19.
57. Varni, J. W. & Limbers, C. A. 2009. The pediatric quality of life inventory: measuring pediatric health-related quality of life from the perspective of children and their parents. *Pediatric Clinics of North America*, 56(4), 843-63. Epub 2009/08/08.
58. Villanueva, V., Giron, J. M., Martin, J., Hernandez-Pastor, L. J., Lahuerta, J., Doz, M., et al 2013. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: the ESPERA study. *Neurologia*, 28(4), 195-204. Epub 2012/06/30.
59. Wiebe, S. 2006. Burden of intractable epilepsy. *Advances in Neurology*, 97, 1-4. Epub 2005/12/31.

60. Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*, 94(4), 451-5. Epub 2006/11/04.
61. Zentrale Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer. 2004. Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer - Forschung mit Minderjährigen.
62. Zupanc, M. L. & Haut, S. 2008. Epilepsy in women: special considerations for adolescents. *International Review of Neurobiology*, 83, 91-111. Epub 2008/10/22.

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 ²⁶] – 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

²⁶ 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 4-57 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (April 2018)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.05.2018	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Seizures/	516
2	(seizure* OR focal seizure* OR focal onset seizure* OR partial seizure* OR partial onset seizure* OR convulsion).mp.	5.515
3	exp Epilepsy/ OR exp Epilepsies, Partial/	2.194
4	(Epilep* OR Focal Epilep* OR Partial Epilep*).mp.	5.475
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	8.106
6	(brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac OR nubriveo OR ucb 34714 OR ucb34714 OR ucb-34714).mp.	81
7	357336-20-0.mp.	0
8	6 OR 7	81
9	5 AND 8	75

Tabelle 4-58 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+Embase

Datenbankname	EMBASE Classic+Embase (1947 to 2018 May 23)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.05.2018	
Zeitsegment	1947 bis 23.05.2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Seizure/	142.713
2	(seizure* OR focal seizure* OR focal onset seizure* OR partial seizure* OR partial onset seizure* OR convulsion).mp.	252.950
3	exp Epilepsy/ OR exp Focal Epilepsy/	232.885
4	(Epilep* OR Focal Epilep* OR Partial Epilep*).mp.	237.695
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	383.424
6	exp brivaracetam/ OR exp rikelta/ OR exp briviact/ OR exp brivlera/ OR exp briviac/ OR exp nubriveo/ OR exp ucb 34714/ OR exp ucb- 34714/ OR exp ucb34714/	478
7	(brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac OR nubriveo OR ucb 34714 OR ucb34714 OR ucb-34714).mp.	497
8	357336-20-0.mn.	391
9	357336-20-0.mp.	0
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	497
11	(random* OR double-blind*).tw.	1.365.632
12	placebo*.mp.	423.941
13	11 OR 12	1.567.187
14	5 AND 10 AND 13	161

Tabelle 4-59 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, InProcess & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, InProcess & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) (1946 to Present)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.05.2018	
Zeitsegment	1946 bis 24.05.2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Seizures/	58.144
2	(seizure* OR focal seizure* OR focal onset seizure* OR partial seizure* OR partial onset seizure* OR convulsion).mp.	129.977
3	exp Epilepsy/ OR exp Epilepsies, Partial/	103.313
4	(Epilep* OR Focal Epilep* OR Partial Epilep*).mp.	147.326
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	212.221
6	(brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac OR nubriveo OR ucb 34714 OR ucb34714 OR ucb-34714).mp.	195
7	357336-20-0.rn.	0
8	357336-20-0.mp.	0
9	6 OR 7 OR 8	195
10	random* controlled trial.pt.	462.421
11	(random* or placebo).mp.	1.247.307
12	10 OR 11	1.247.307
13	5 AND 9 AND 12	61

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Tabelle 4-60 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (April 2018), Cochrane Database of Systematic Reviews (2005 to May 23, 2018), Database of Abstracts of Reviews of Effects (1 st Quarter 2016), Health Technology Assessment (4 th Quarter 2016), NHS Economic Evaluation Database (1 st Quarter 2016)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.05.2018	
Zeitsegment	Siehe Datenbankname	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Seizures/	552
2	(seizure* OR focal seizure* OR focal onset seizure* OR partial seizure* OR partial onset seizure* OR convulsion).mp.	6.609
3	exp Epilepsy/ OR exp Epilepsies, Partial/	2.339
4	(Epilep* OR Focal Epilep* OR Partial Epilep*).mp.	6.296
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	9.631
6	(brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac OR nubriveo OR ucb 34714 OR ucb34714 OR ucb-34714).mp.	91
7	357336-20-0.mp.	0
8	6 OR 7	91
9	5 AND 8	84

Tabelle 4-61 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+Embase

Datenbankname	EMBASE Classic+Embase (1947 to 2018 May 23)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.05.2018	
Zeitsegment	1947 bis 23.05.2018	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Seizure/	142.713
2	(seizure* OR focal seizure* OR focal onset seizure* OR partial seizure* OR partial onset seizure* OR convulsion).mp.	252.950
3	exp Epilepsy/ OR exp Focal Epilepsy/	232.885
4	(Epilep* OR Focal Epilep* OR Partial Epilep*).mp.	237.695
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	383.424
6	exp brivaracetam/ OR exp rikelta/ OR exp briviact/ OR exp brivlera/ OR exp briviac/ OR exp nubriveo/ OR exp ucb 34714/ OR exp ucb-34714/ OR exp ucb34714/	478
7	(brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac OR nubriveo OR ucb 34714 OR ucb34714 OR ucb-34714).mp.	497
8	357336-20-0.mn.	391
9	357336-20-0.mp.	0
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	497
11	5 AND 10	443

Tabelle 4-62 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, InProcess & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, InProcess & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) (1946 to Present)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.05.2018	
Zeitsegment	1946 bis 24.05.2018	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Seizures/	58.144
2	(seizure* OR focal seizure* OR focal onset seizure* OR partial seizure* OR partial onset seizure* OR convulsion).mp.	129.977
3	exp Epilepsy/ OR exp Epilepsies, Partial/	103.313
4	(Epilep* OR Focal Epilep* OR Partial Epilep*).mp.	147.326
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	212.221
6	(brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac OR nubriveo OR ucb 34714 OR ucb34714 OR ucb-34714).mp.	195
7	357336-20-0.rn.	0
8	357336-20-0.mp.	0
9	6 OR 7 OR 8	195
10	5 AND 9	166

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-63 (Anhang): Suchstrategie EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (April 2018), Cochrane Database of Systematic Reviews (2005 to May 23, 2018), Database of Abstracts of Reviews of Effects (1 st Quarter 2016), Health Technology Assessment (4 th Quarter 2016), NHS Economic Evaluation Database (1 st Quarter 2016)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.05.2018	
Zeitsegment	Siehe Datenbankname	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Seizures/	552
2	(seizure* OR focal seizure* OR focal onset seizure* OR partial seizure* OR partial onset seizure* OR convulsion).mp.	6.609
3	exp Epilepsy/ OR exp Epilepsies, Partial/	2.339
4	(Epilep* OR Focal Epilep* OR Partial Epilep*).mp.	6.296
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	9.631
6	(brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac OR nubriveo OR ucb 34714 OR ucb34714 OR ucb-34714).mp.	91
7	357336-20-0.mp.	0
8	6 OR 7	91
9	5 AND 8	84

Tabelle 4-64 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic+Embase

Datenbankname	EMBASE Classic+Embase (1947 to 2018 May 23)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.05.2018	
Zeitsegment	1947 bis 23.05.2018	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Seizure/	142.713
2	(seizure* OR focal seizure* OR focal onset seizure* OR partial seizure* OR partial onset seizure* OR convulsion).mp.	252.950
3	exp Epilepsy/ OR exp Focal Epilepsy/	232.885
4	(Epilep* OR Focal Epilep* OR Partial Epilep*).mp.	237.695
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	383.424
6	exp brivaracetam/ OR exp rikelta/ OR exp briviact/ OR exp brivlera/ OR exp briviac/ OR exp nubriveo/ OR exp ucb 34714/ OR exp ucb-34714/ OR exp ucb34714/	478
7	(brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac OR nubriveo OR ucb 34714 OR ucb34714 OR ucb-34714).mp.	497
8	357336-20-0.m.	391
9	357336-20-0.mp.	0
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	497
11	5 AND 10	443

Tabelle 4-65 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, InProcess & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, InProcess & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) (1946 to Present)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.05.2018	
Zeitsegment	1946 bis 24.05.2018	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Seizures/	58.144
2	(seizure* OR focal seizure* OR focal onset seizure* OR partial seizure* OR partial onset seizure* OR convulsion).mp.	129.977
3	exp Epilepsy/ OR exp Epilepsies, Partial/	103.313
4	(Epilep* OR Focal Epilep* OR Partial Epilep*).mp.	147.326
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	212.221
6	(brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac OR nubriveo OR ucb 34714 OR ucb34714 OR ucb-34714).mp.	195
7	357336-20-0.rn.	0
8	357336-20-0.mp.	0
9	6 OR 7 OR 8	195
10	5 AND 9	166

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	24.05.2018
Suchstrategie	(seizure OR epilepsy) [Condition] AND (brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviact OR nubriveo OR ucb 34714 OR ucb-34714 OR ucb34714 OR 357336-20-0) [Intervention]
Treffer	31

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.05.2018
Suchstrategie	(epilepsy OR seizure OR epileptic OR epilepsia) AND (brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviact OR nubriveo OR "ucb 34714" OR ucb-34714 OR ucb34714 OR 357336-20-0)
Treffer	20

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	24.05.2018
Suchstrategie 1	brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviact
Treffer 1	147 Einträge für 39 Studien
Suchstrategie 2	nubrivo OR ucb 34714 OR ucb-34714 OR ucb34714 OR 357336-20-0
Treffer 2	120 Einträge für 18 Studien
Treffer 1-2	41 Studien (ohne Duplikate)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	24.05.2018
Suchstrategie 1	?brivaracetam? (Active substance) OR ?brivaracetam? (Product name/code) OR ?brivaracetam? (Textfelder) OR 357336-20-0 (CAS-number) OR ?ucb-34714? (Active substance) OR ?ucb34714? (Active substance) OR ?ucb 34714? (Active substance) OR ?rikelta? (Product name/code) OR ?briviact? (Product name/code)
Treffer 1	12
Suchstrategie 2	?brivlera? (Product name/code) OR ?briviact? (Product name/code) OR ?nubrivo? (Product name/code)
Treffer 2	1
Treffer 1-2	12 (ohne Duplikate)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	24.05.2018
Suchstrategie	(seizure OR epilepsy) [Condition] AND (brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac OR nubriveo OR ucb 34714 OR ucb-34714 OR ucb34714 OR 357336-20-0) [Intervention]
Treffer	31

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.05.2018
Suchstrategie	(epilepsy OR seizure OR epileptic OR epilepsia) AND (brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac OR nubriveo OR "ucb 34714" OR ucb-34714 OR ucb34714 OR 357336-20-0)
Treffer	20

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	24.05.2018
Suchstrategie 1	brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac
Treffer 1	147 Einträge für 39 Studien
Suchstrategie 2	nubriveo OR ucb 34714 OR ucb-34714 OR ucb34714 OR 357336- 20-0
Treffer 2	120 Einträge für 18 Studien
Treffer 1-2	41 Studien (ohne Duplikate)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	24.05.2018
Suchstrategie 1	?brivaracetam? (Active substance) OR ?brivaracetam? (Product name/code) OR ?brivaracetam? (Textfelder) OR 357336-20-0 (CAS-number) OR ?ucb-34714? (Active substance) OR ?ucb34714? (Active substance) OR ?ucb 34714? (Active substance) OR ?rikelta? (Product name/code) OR ?briviact? (Product name/code)
Treffer 1	12
Suchstrategie 2	?brivlera? (Product name/code) OR ?briviac? (Product name/code) OR ?nubriveo? (Product name/code)
Treffer 2	1
Treffer 1-2	12 (ohne Duplikate)

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	24.05.2018
Suchstrategie	(seizure OR epilepsy) [Condition] AND (brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac OR nubriveo OR ucb 34714 OR ucb-34714 OR ucb34714 OR 357336-20-0) [Intervention]
Treffer	31

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.05.2018
Suchstrategie	(epilepsy OR seizure OR epileptic OR epilepsia) AND (brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac OR nubriveo OR "ucb 34714" OR ucb-34714 OR ucb34714 OR 357336-20-0)
Treffer	20

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	24.05.2018
Suchstrategie 1	brivaracetam OR rikelta OR briviact OR brivlera OR briviac
Treffer 1	147 Einträge für 39 Studien
Suchstrategie 2	nubriveo OR ucb 34714 OR ucb-34714 OR ucb34714 OR 357336- 20-0
Treffer 2	120 Einträge für 18 Studien
Treffer 1-2	41 Studien (ohne Duplikate)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	24.05.2018
Suchstrategie 1	?brivaracetam? (Active substance) OR ?brivaracetam? (Product name/code) OR ?brivaracetam? (Textfelder) OR 357336-20-0 (CAS-number) OR ?ucb-34714? (Active substance) OR ?ucb34714? (Active substance) OR ?ucb 34714? (Active substance) OR ?rikelta? (Product name/code) OR ?briviact? (Product name/code)
Treffer 1	12
Suchstrategie 2	?brivlera? (Product name/code) OR ?briviac? (Product name/code) OR ?nubriveo? (Product name/code)
Treffer 2	1
Treffer 1-2	12 (ohne Duplikate)

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

Nicht zutreffend, da bereits auf Abstractebene gesucht und ausgeschlossen wurde.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Mertens, L. J.; Witt, J. A.Helmstaedter, C.. 2018. Affective and behavioral dysfunction under antiepileptic drugs in epilepsy: Development of a new drug-sensitive screening tool. <i>Epilepsy and Behavior</i> , 83: 175-180	A1 – falsche Patientenpopulation

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Mertens, L. J.; Witt, J. A.Helmstaedter, C.. 2018. Affective and behavioral dysfunction under antiepileptic drugs in epilepsy: Development of a new drug-sensitive screening tool. <i>Epilepsy and Behavior</i> , 83: 175-180	A1 – falsche Patientenpopulation
(2)	Steinig, I.; von Podewils, F.; Moddel, G.; Bauer, S.; Klein, K. M.; Paule, E.; Reif, P. S.; Willems, L. M.; Zollner, J. P.; Kunz, R.; Runge, U.; Kurlemann, G.; Schubert-Bast, S.; Rosenow, F.Strzelczyk, A.. 2017. Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of epilepsies: A multicenter cohort study from Germany. <i>Epilepsia</i> , 58(7): 1208-1216	A1 – falsche Patientenpopulation

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

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00150800	This Trial, Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Brivaracetam Will Provide Subjects Suffering From Epilepsy, Who May Have Benefited From Brivaracetam as Adjunctive Treatment, the Opportunity to Receive Open Label Brivaracetam Treatment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150800	A1 – falsche Patientenpopulation
(2)	NCT00175825	A Dose-ranging Study With Brivaracetam in Patients From 16 to 65 Years With Refractory Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175825	A1 – falsche Patientenpopulation
(3)	NCT00175916	Follow-up Trial to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam in Subjects Suffering From Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175916	A1 – falsche Patientenpopulation
(4)	NCT00175929	A Study of Brivaracetam in Subjects With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175929	A1 – falsche Patientenpopulation
(5)	NCT00357669	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease in Adolescents and Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357669	A1 – falsche Patientenpopulation
(6)	NCT00368251	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease (ULD) in Adolescents and Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368251	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(7)	NCT00401648	Effect of Brivaracetam in Photosensitive Epileptic Subjects. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401648	A1 – falsche Patientenpopulation
(8)	NCT00422422	Open-label, Pharmacokinetic, Safety and Efficacy Study of Adjunctive Brivaracetam in Children With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422422	A5 – keine RCT
(9)	NCT00426673	An Open-Label Interaction Study to Look at the Effects of Brivaracetam on Phenytoin When Taken Together in 15 Adult Patients With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00426673	A1 – falsche Patientenpopulation
(10)	NCT00464269	Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00464269	A1 – falsche Patientenpopulation
(11)	NCT00490035	Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490035	A1 – falsche Patientenpopulation
(12)	NCT00504881	Brivaracetam as add-on Treatment in Adolescents and Adults Suffering From Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504881	A1 – falsche Patientenpopulation
(13)	NCT00698581	A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698581	A1 – falsche Patientenpopulation
(14)	NCT00699283	A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699283	A1 – falsche Patientenpopulation
(15)	NCT00736931	Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736931	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(16)	NCT00761774	An Open-label, Multinational, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00761774	A1 – falsche Patientenpopulation
(17)	NCT01261325	Brivaracetam Efficacy and Safety Study in Subjects With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261325	A1 – falsche Patientenpopulation
(18)	NCT01339559	Brivaracetam Safety and Efficacy Follow-up Study in Subjects With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339559	A1 – falsche Patientenpopulation
(19)	NCT01364597	Open-label Long-term Study of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Subjects With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364597	A5 – keine RCT
(20)	NCT01405508	Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam (Infusion or Bolus) as Adjunctive Antiepileptic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405508	A1 – falsche Patientenpopulation
(21)	NCT01653262	Effect of Brivaracetam (BRV) on Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects Treated Previously With Levetiracetam (LEV). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653262	A1 – falsche Patientenpopulation
(22)	NCT01728077	Evaluation of Long-term Safety, and Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Subjects With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728077	A1 – falsche Patientenpopulation
(23)	NCT02088957	Efficacy Evaluation of Intravenous Brivaracetam and Phenytoin in Subjects With Nonconvulsive Electrographic Seizures. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088957	A1 – falsche Patientenpopulation
(24)	NCT02687711	Study to Look at How Effective Briviact is as add-on Treatment for Patients With Epilepsy With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02687711	A1 – falsche Patientenpopulation
(25)	NCT03021018	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Brivaracetam as Treatment for Increased Seizure Activity in an Epilepsy Monitoring Unit Setting. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021018	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(26)	NCT03083665	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Brivaracetam in Asian Subjects (≥ 16 to 80 Years of Age) With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083665	A1 – falsche Patientenpopulation
(27)	NCT03250377	A Study to Test the Safety/ Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Japanese Subjects ≥ 16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250377	A1 – falsche Patientenpopulation
(28)	NCT03325439	A Study to Test the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Brivaracetam in Newborns With Repeated Electroencephalographic Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325439	A1 – falsche Patientenpopulation
(29)	NCT03405714	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Brivaracetam in Subjects ≥ 1 Month to < 16 Years of Age With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405714	A5 – keine RCT
(30)	NCT03517423	Brivaracetam Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517423	A1 – falsche Patientenpopulation
(31)	NCT03532516	Compassionate Use Program With Brivaracetam for the Treatment of Patients With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532516	A1 – falsche Patientenpopulation
EU-CTR			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(32)	2004-001856-35	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50, 150 a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001856-35	A1 – falsche Patientenpopulation
(33)	2004-002140-10	An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate long-term safety and efficacy of brivaracetam (ucb 34714) used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in s.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002140-10	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(34)	2006-000169-12	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000169-12	A1 – falsche Patientenpopulation
(35)	2006-001536-46	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001536-46	A1 – falsche Patientenpopulation
(36)	2006-006344-59	A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) with Partial Onset Seiz.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006344-59	A1 – falsche Patientenpopulation
(37)	2006-006345-14	An International, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Randomized Study: Evaluation of the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 70 Years Old) With Partial Onset Se.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006345-14	A1 – falsche Patientenpopulation
(38)	2006-006346-34	An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) sufferi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006346-34	A1 – falsche Patientenpopulation
(39)	2006-006536-22	OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICENTER, PHARMACOKINETIC, SAFETY, AND EFFICACY STUDY OF ADJUNCTIVE ADMINISTRATION OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS FROM ≥ 1 MONTH TO < 16 YEARS OLD WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006536-22	A5 – keine RCT
(40)	2008-000144-14	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000144-14	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(41)	2008-000145-58	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000145-58	A1 – falsche Patientenpopulation
(42)	2008-001433-98	An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001433-98	A1 – falsche Patientenpopulation
(43)	2008-004714-27	A Multicenter, Open-label, Four-arm, Randomized trial, Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepilep.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004714-27	A1 – falsche Patientenpopulation
(44)	2010-019361-28	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS (≥ 16 TO 80 YEARS OLD) WITH PARTIAL ONSET SEIZURES. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019361-28	A1 – falsche Patientenpopulation
(45)	2010-020345-27	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020345-27	A1 – falsche Patientenpopulation
(46)	2011-000374-60	OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICENTER, LONG-TERM STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000374-60	A5 – keine RCT

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(47)	2011-005177-23	An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsych.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005177-23	A1 – falsche Patientenpopulation
(48)	2012-000827-42	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000827-42	A1 – falsche Patientenpopulation
(49)	2014-004397-42	An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004397-42	A1 – falsche Patientenpopulation
(50)	2015-002756-27	A multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in neonates with repeated electroencephalographic seizures. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002756-27	A1 – falsche Patientenpopulation
(51)	2016-002452-25	A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF INTRAVENOUS BRIVARACETAM IN SUBJECTS ≥ 1 MONTH TO < 16 YEARS OF AGE WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002452-25	A5 – keine RCT
ICTRP			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(52)	CTRI/2011/07/01898	A study to determine that long term safety and efficacy of an anti-epileptic drug Brivaracetam when used in combination with other agents in adult patients with epilepsy or fits (partial onset seizures). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001898	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(53)	CTRI/2011/08/01972	This study is designed to assess the safety and efficacy of an anti-epileptic drug, Brivaracetam in offering relief to adult patients suffering from a particular type of epilepsy or fits (partial onset seizures). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001972	A1 – falsche Patientenpopulation
(54)	DRKS00012584	Therapeutic range of Brivaracetam, a historical observational study to define a therapeutic range. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012584	A1 – falsche Patientenpopulation
(55)	EUCTR2004-000975-32-ES	An exploratory, double blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, multicenter study, for the assessment of the efficacy, safety and tolerability of ucb34714 50mg oral capsules in b.i.d. administration at the dose of 200mg/day and 400mg/day, in subjects (at least 18 years old) suffering from post-herpetic neuralgia (PHN). - N01162. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000975-32-ES	A1 – falsche Patientenpopulation
(56)	EUCTR2004-001856-35-FI	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50, 150 and 400 mg/day in b.i.d. administration (oral capsules of 25 or 50 mg) for a maximum of 13 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized - ucb 34714 dose-ranging. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001856-35-FI	A1 – falsche Patientenpopulation
(57)	EUCTR2004-002140-10-BE	Follow-up trial to evaluate Long-Term safety and efficacy of brivaracetam in subjects suffering from epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002140-10-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(58)	EUCTR2006-006344-59-BE	A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures. - POS Phase 3. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006344-59-BE	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(59)	EUCTR2006-006346-34-BE	An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006346-34-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(60)	EUCTR2008-000144-14-BE	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000144-14-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(61)	EUCTR2008-000145-58-DE	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000145-58-DE	A1 – falsche Patientenpopulation
(62)	EUCTR2008-001433-98-BE	An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001433-98-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(63)	EUCTR2008-004714-27-CZ	A Study to Evaluate the Safety of Brivaracetam to be given by Intravenous Infusion in Subjects Aged Between 16 to 70 years Suffering from Epilepsy. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004714-27-CZ	A1 – falsche Patientenpopulation
(64)	EUCTR2010-019361-28-BE	A blind (not knowing which treatment to receive), placebo-controlled (with chance to receive sugar pill) study to evaluate whether Brivaracetam can be used treating partial onset seizures in patients with epilepsy (= 16 to 80 years old). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019361-28-BE	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(65)	EUCTR2010-019361-28-DE	A blind (not knowing which treatment to receive), placebo-controlled (with chance to receive sugar pill) study to evaluate whether brivaracetam can be used treating partial onset seizures in patients with epilepsy (= 16 to 80 years old). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019361-28-DE	A1 – falsche Patientenpopulation
(66)	EUCTR2010-020345-27-BE	An open-label (treatment received will be known) follow-up study to evaluate the safety and efficacy of brivaracetam when used treating partial onset seizures for a long period of time in patients with epilepsy (=16 years to 80 years). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020345-27-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(67)	EUCTR2010-020345-27-DE	An open-label (treatment received will be known) follow-up study to evaluate the safety and efficacy of brivaracetam when used treating partial onset seizures for a long period of time in patients with epilepsy (=16 years to 80 years). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020345-27-DE	A1 – falsche Patientenpopulation
(68)	EUCTR2011-000374-60-BE	LONG TERM STUDY OF ADJUNCTIVE ADMINISTRATION OF BRIVARACETAM IN CHILDREN WITH EPILEPSY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000374-60-BE	A5 – keine RCT
(69)	EUCTR2011-005177-23-GB	Open-label trial to evaluate the reduction in nonpsychotic behavioral side effects in patients who switched to brivaracetam treatment after discontinuing levetiracetam due to nonpsychotic behavioral side effects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005177-23-GB	A1 – falsche Patientenpopulation
(70)	EUCTR2012-000827-42-GB	An Open-Label Trial to look at the long-term safety and effectiveness of Brivaracetam used in addition to the subjects main treatment in subjects aged 16 years or older with epilepsy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000827-42-GB	A1 – falsche Patientenpopulation
(71)	EUCTR2015-002756-27-IE	A study to test the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in newborns with repeated electroencephalographic seizures. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002756-27-IE	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(72)	NCT00150800	This Trial, Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Brivaracetam Will Provide Subjects Suffering From Epilepsy, Who May Have Benefited From Brivaracetam as Adjunctive Treatment, the Opportunity to Receive Open Label Brivaracetam Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150800	A1 – falsche Patientenpopulation
(73)	NCT00175825	A Dose-ranging Study With Brivaracetam in Patients From 16 to 65 Years With Refractory Partial Onset Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00175825	A1 – falsche Patientenpopulation
(74)	NCT00357669	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease in Adolescents and Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357669	A1 – falsche Patientenpopulation
(75)	NCT00368251	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease (ULD) in Adolescents and Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368251	A1 – falsche Patientenpopulation
(76)	NCT00401648	Effect of Brivaracetam in Photosensitive Epileptic Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00401648	A1 – falsche Patientenpopulation
(77)	NCT00422422	Open-label, Pharmacokinetic, Safety and Efficacy Study of Adjunctive Brivaracetam in Children With Epilepsy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00422422	A5 – keine RCT
(78)	NCT00426673	An Open-Label Interaction Study to Look at the Effects of Brivaracetam on Phenytoin When Taken Together in 15 Adult Patients With Epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00426673	A1 – falsche Patientenpopulation
(79)	NCT00464269	Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00464269	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(80)	NCT00736931	Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736931	A1 – falsche Patientenpopulation
(81)	NCT01364597	Open-label Long-term Study of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Subjects With Epilepsy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01364597	A5 – keine RCT
(82)	NCT01710670	A Study to Investigate the Drug-Drug Interactions of Brivaracetam and Ethanol in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01710670	A1 – falsche Patientenpopulation
(83)	NCT01796899	Comparison of Brivaracetam Oral Tablet (10 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg) and Brivaracetam Injection (100 mg) in Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01796899	A1 – falsche Patientenpopulation
(84)	NCT02088957	Efficacy Evaluation of Intravenous Brivaracetam and Phenytoin in Subjects With Nonconvulsive Electrographic Seizures. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02088957	A1 – falsche Patientenpopulation
(85)	NCT02602860	A Brain Imaging Study With Positron Emission Tomography and the Radiotracer [¹¹ C]UCB-J to Estimate How Fast Brivaracetam and Levetiracetam Enter the Brain in Healthy Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02602860	A1 – falsche Patientenpopulation
(86)	NCT02687711	Study to Look at How Effective Briviact is as add-on Treatment for Patients With Epilepsy With Partial Onset Seizures. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02687711	A1 – falsche Patientenpopulation
(87)	NCT03021018	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Brivaracetam as Treatment for Increased Seizure Activity in an Epilepsy Monitoring Unit Setting. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021018	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(88)	NCT03083665	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Brivaracetam in Asian Subjects (≥ 16 to 80 Years of Age) With Epilepsy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03083665	A1 – falsche Patientenpopulation
(89)	NCT03250377	A Study to Test the Safety/ Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Japanese Subjects ≥ 16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03250377	A1 – falsche Patientenpopulation
(90)	NCT03325439	A Study to Test the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Brivaracetam in Newborns With Repeated Electroencephalographic Seizures. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325439	A1 – falsche Patientenpopulation
(91)	NCT03405714	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Brivaracetam in Subjects ≥ 1 Month to < 16 Years of Age With Epilepsy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405714	A5 – keine RCT
(92)	NCT03517423	Brivaracetam Observational Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03517423	A1 – falsche Patientenpopulation
PharmNet.Bund			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(93)	2004-002140-10	An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate long-term safety and efficacy of brivaracetam (ucb 34714) used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(94)	2006-006344-59	A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(95)	2006-006346-34	An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(96)	2008-000144-14	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(97)	2008-000145-58	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(98)	2008-001433-98	An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(99))	2008-004714-27	A Multicenter, Open-label, Four-arm, Randomized trial, Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepileptic Treatment in Subjects from 16 to 70 years Suffering from Epilepsy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(100)	2010-019361-28	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS (≥ 16 TO 80 YEARS OLD) WITH PARTIAL ONSET SEIZURES. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-1)
(101)	2010-020345-27	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(102)	2011-005177-23	An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsychotic Behavioral Side Effects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(103)	2012-000827-42	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(104)	2015-002756-27	A multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in neonates with repeated electroencephalographic seizures. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00150800	This Trial, Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Brivaracetam Will Provide Subjects Suffering From Epilepsy, Who May Have Benefited From Brivaracetam as Adjunctive Treatment, the Opportunity to Receive Open Label Brivaracetam Treatment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150800	A1 – falsche Patientenpopulation
(2)	NCT00175825	A Dose-ranging Study With Brivaracetam in Patients From 16 to 65 Years With Refractory Partial Onset Seizures.. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175825	A1 – falsche Patientenpopulation
(3)	NCT00175916	Follow-up Trial to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam in Subjects Suffering From Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175916	A1 – falsche Patientenpopulation
(4)	NCT00175929	A Study of Brivaracetam in Subjects With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175929	A1 – falsche Patientenpopulation
(5)	NCT00357669	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease in Adolescents and Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357669	A1 – falsche Patientenpopulation
(6)	NCT00368251	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease (ULD) in Adolescents and Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368251	A1 – falsche Patientenpopulation
(7)	NCT00401648	Effect of Brivaracetam in Photosensitive Epileptic Subjects. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401648	A1 – falsche Patientenpopulation
(8)	NCT00422422	Open-label, Pharmacokinetic, Safety and Efficacy Study of Adjunctive Brivaracetam in Children With Epilepsy.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422422	A5 – falscher Studientyp
(9)	NCT00426673	An Open-Label Interaction Study to Look at the Effects of Brivaracetam on Phenytoin When Taken Together in 15 Adult Patients With Epilepsy.. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00426673	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(10)	NCT00464269	Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00464269	A1 – falsche Patientenpopulation
(11)	NCT00490035	Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490035	A1 – falsche Patientenpopulation
(12)	NCT00504881	Brivaracetam as add-on Treatment in Adolescents and Adults Suffering From Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504881	A1 – falsche Patientenpopulation
(13)	NCT00698581	A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698581	A1 – falsche Patientenpopulation
(14)	NCT00699283	A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699283	A1 – falsche Patientenpopulation
(15)	NCT00736931	Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736931	A1 – falsche Patientenpopulation
(16)	NCT00761774	An Open-label, Multinational, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00761774	A1 – falsche Patientenpopulation
(17)	NCT01261325	Brivaracetam Efficacy and Safety Study in Subjects With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261325	A1 – falsche Patientenpopulation
(18)	NCT01339559	Brivaracetam Safety and Efficacy Follow-up Study in Subjects With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339559	A1 – falsche Patientenpopulation
(19)	NCT01364597	Open-label Long-term Study of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Subjects With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364597	A5 – falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(20)	NCT01405508	Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam (Infusion or Bolus) as Adjunctive Antiepileptic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405508	A1 – falsche Patientenpopulation
(21)	NCT01653262	Effect of Brivaracetam (BRV) on Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects Treated Previously With Levetiracetam (LEV). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653262	A1 – falsche Patientenpopulation
(22)	NCT01728077	Evaluation of Long-term Safety, and Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Subjects With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728077	A1 – falsche Patientenpopulation
(23)	NCT02088957	Efficacy Evaluation of Intravenous Brivaracetam and Phenytoin in Subjects With Nonconvulsive Electrographic Seizures. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088957	A1 – falsche Patientenpopulation
(24)	NCT02687711	Study to Look at How Effective Briviact is as add-on Treatment for Patients With Epilepsy With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02687711	A1 – falsche Patientenpopulation
(25)	NCT03021018	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Brivaracetam as Treatment for Increased Seizure Activity in an Epilepsy Monitoring Unit Setting. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021018	A1 – falsche Patientenpopulation
(26)	NCT03083665	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Brivaracetam in Asian Subjects (>=16 to 80 Years of Age) With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083665	A1 – falsche Patientenpopulation
(27)	NCT03250377	A Study to Test the Safety/ Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Japanese Subjects >=16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250377	A1 – falsche Patientenpopulation
(28)	NCT03325439	A Study to Test the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Brivaracetam in Newborns With Repeated Electroencephalographic Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325439	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(29)	NCT03405714	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Brivaracetam in Subjects \geq 1 Month to < 16 Years of Age With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405714	A5 – falscher Studientyp
(30)	NCT03517423	Brivaracetam Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517423	A1 – falsche Patientenpopulation
(31)	NCT03532516	Compassionate Use Program With Brivaracetam for the Treatment of Patients With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532516	A1 – falsche Patientenpopulation
EU-CTR			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(32)	2004-001856-35	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50, 150 a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001856-35	A1 – falsche Patientenpopulation
(33)	2004-002140-10	An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate long-term safety and efficacy of brivaracetam (ucb 34714) used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in s.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002140-10	A1 – falsche Patientenpopulation
(34)	2006-000169-12	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000169-12	A1 – falsche Patientenpopulation
(35)	2006-001536-46	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001536-46	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(36)	2006-006344-59	A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) with Partial Onset Seiz.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006344-59	A1 – falsche Patientenpopulation
(37)	2006-006345-14	An International, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Randomized Study: Evaluation of the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 70 Years Old) With Partial Onset Se.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006345-14	A1 – falsche Patientenpopulation
(38)	2006-006346-34	An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) sufferi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006346-34	A1 – falsche Patientenpopulation
(39)	2006-006536-22	OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICENTER, PHARMACOKINETIC, SAFETY, AND EFFICACY STUDY OF ADJUNCTIVE ADMINISTRATION OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS FROM ≥ 1 MONTH TO < 16 YEARS OLD WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006536-22	A5 – falscher Studientyp
(40)	2008-000144-14	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000144-14	A1 – falsche Patientenpopulation
(41)	2008-000145-58	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000145-58	A1 – falsche Patientenpopulation
(42)	2008-001433-98	An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001433-98	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(43)	2008-004714-27	A Multicenter, Open-label, Four-arm, Randomized trial, Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepilep.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004714-27	A1 – falsche Patientenpopulation
(44)	2010-019361-28	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS (≥16 TO 80 YEARS OLD) WITH PARTIAL ONSET SEIZURES. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019361-28	A1 – falsche Patientenpopulation
(45)	2010-020345-27	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020345-27	A1 – falsche Patientenpopulation
(46)	2011-000374-60	OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICENTER, LONG-TERM STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000374-60	A5 – falscher Studientyp
(47)	2011-005177-23	An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsych.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005177-23	A1 – falsche Patientenpopulation
(48)	2012-000827-42	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000827-42	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(49)	2014-004397-42	An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004397-42	A1 – falsche Patientenpopulation
(50)	2015-002756-27	A multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in neonates with repeated electroencephalographic seizures. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002756-27	A1 – falsche Patientenpopulation
(51)	2016-002452-25	A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF INTRAVENOUS BRIVARACETAM IN SUBJECTS ≥ 1 MONTH TO < 16 YEARS OF AGE WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002452-25	A5 – falscher Studientyp
ICTRP			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(52)	CTRI/2011/07/01898	A study to determine that long term safety and efficacy of an anti-epileptic drug Brivaracetam when used in combination with other agents in adult patients with epilepsy or fits (partial onset seizures). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001898	A1 – falsche Patientenpopulation
(53)	CTRI/2011/08/01972	This study is designed to assess the safety and efficacy of an anti-epileptic drug, Brivaracetam in offering relief to adult patients suffering from a particular type of epilepsy or fits (partial onset seizures). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001972	A1 – falsche Patientenpopulation
(54)	DRKS00012584	Therapeutic range of Brivaracetam, a historical observational study to define a therapeutic range. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012584	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(55)	EUCTR2004-000975-32-ES	An exploratory, double blind, randomized, placebo-controlled, prallel group, multicenter study, for the assessment of the efficacy, safety and tolerability of ucb34714 50mg oral capsules in b.i.d. administration at the dose of 200mg/day and 400mg/day, in subjects (at least 18 years old) suffering from post-herpetic neuralgia (PHN). - N01162. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000975-32-ES	A1 – falsche Patientenpopulation
(56)	EUCTR2004-001856-35-FI	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50, 150 and 400 mg/day in b.i.d. administration (oral capsules of 25 or 50 mg) for a maximum of 13 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized - ucb 34714 dose-ranging. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001856-35-FI	A1 – falsche Patientenpopulation
(57)	EUCTR2004-002140-10-BE	Follow-up trial to evaluate Long-Term safety and efficacy of brivaracetam in subjects suffering from epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002140-10-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(58)	EUCTR2006-006344-59-BE	A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures. - POS Phase 3. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006344-59-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(59)	EUCTR2006-006346-34-BE	An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (>=16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006346-34-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(60)	EUCTR2008-000144-14-BE	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000144-14-BE	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(61)	EUCTR2008-000145-58-DE	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000145-58-DE	A1 – falsche Patientenpopulation
(62)	EUCTR2008-001433-98-BE	An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001433-98-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(63)	EUCTR2008-004714-27-CZ	A Study to Evaluate the Safety of Brivaracetam to be given by Intravenous Infusion in Subjects Aged Between 16 to 70 years Suffering from Epilepsy. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004714-27-CZ	A1 – falsche Patientenpopulation
(64)	EUCTR2010-019361-28-BE	A blind (not knowing which treatment to receive), placebo-controlled (with chance to receive sugar pill) study to evaluate whether Brivaracetam can be used treating partial onset seizures in patients with epilepsy (= 16 to 80 years old). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019361-28-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(65)	EUCTR2010-019361-28-DE	A blind (not knowing which treatment to receive), placebo-controlled (with chance to receive sugar pill) study to evaluate whether brivaracetam can be used treating partial onset seizures in patients with epilepsy (= 16 to 80 years old). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019361-28-DE	A1 – falsche Patientenpopulation
(66)	EUCTR2010-020345-27-BE	An open-label (treatment received will be known) follow-up study to evaluate the safety and efficacy of brivaracetam when used treating partial onset seizures for a long period of time in patients with epilepsy (=16 years to 80 years). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020345-27-BE	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(67)	EUCTR2010-020345-27-DE	An open-label (treatment received will be known) follow-up study to evaluate the safety and efficacy of brivaracetam when used treating partial onset seizures for a long period of time in patients with epilepsy (=16 years to 80 years). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020345-27-DE	A1 – falsche Patientenpopulation
(68)	EUCTR2011-000374-60-BE	LONG TERM STUDY OF ADJUNCTIVE ADMINISTRATION OF BRIVARACETAM IN CHILDREN WITH EPILEPSY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000374-60-BE	A5 – falscher Studientyp
(69)	EUCTR2011-005177-23-GB	Open-label trial to evaluate the reduction in nonpsychotic behavioral side effects in patients who switched to brivaracetam treatment after discontinuing levetiracetam due to nonpsychotic behavioral side effects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005177-23-GB	A1 – falsche Patientenpopulation
(70)	EUCTR2012-000827-42-GB	An Open-Label Trial to look at the long-term safety and effectiveness of Brivaracetam used in addition to the subjects main treatment in subjects aged 16 years or older with epilepsy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000827-42-GB	A1 – falsche Patientenpopulation
(71)	EUCTR2015-002756-27-IE	A study to test the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in newborns with repeated electroencephalographic seizures. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002756-27-IE	A1 – falsche Patientenpopulation
(72)	NCT00150800	This Trial, Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Brivaracetam Will Provide Subjects Suffering From Epilepsy, Who May Have Benefited From Brivaracetam as Adjunctive Treatment, the Opportunity to Receive Open Label Brivaracetam Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150800	A1 – falsche Patientenpopulation
(73)	NCT00175825	A Dose-ranging Study With Brivaracetam in Patients From 16 to 65 Years With Refractory Partial Onset Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00175825	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(74)	NCT00357669	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease in Adolescents and Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357669	A1 – falsche Patientenpopulation
(75)	NCT00368251	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease (ULD) in Adolescents and Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368251	A1 – falsche Patientenpopulation
(76)	NCT00401648	Effect of Brivaracetam in Photosensitive Epileptic Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00401648	A1 – falsche Patientenpopulation
(77)	NCT00422422	Open-label, Pharmacokinetic, Safety and Efficacy Study of Adjunctive Brivaracetam in Children With Epilepsy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00422422	A5 – falscher Studientyp
(78)	NCT00426673	An Open-Label Interaction Study to Look at the Effects of Brivaracetam on Phenytoin When Taken Together in 15 Adult Patients With Epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00426673	A1 – falsche Patientenpopulation
(79)	NCT00464269	Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00464269	A1 – falsche Patientenpopulation
(80)	NCT00736931	Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736931	A1 – falsche Patientenpopulation
(81)	NCT01364597	Open-label Long-term Study of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Subjects With Epilepsy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01364597	A5 – falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(82)	NCT01710670	A Study to Investigate the Drug-Drug Interactions of Brivaracetam and Ethanol in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01710670	A1 – falsche Patientenpopulation
(83)	NCT01796899	Comparison of Brivaracetam Oral Tablet (10 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg) and Brivaracetam Injection (100 mg) in Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01796899	A1 – falsche Patientenpopulation
(84)	NCT02088957	Efficacy Evaluation of Intravenous Brivaracetam and Phenytoin in Subjects With Nonconvulsive Electrographic Seizures. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02088957	A1 – falsche Patientenpopulation
(85)	NCT02602860	A Brain Imaging Study With Positron Emission Tomography and the Radiotracer [¹¹ C]UCB-J to Estimate How Fast Brivaracetam and Levetiracetam Enter the Brain in Healthy Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02602860	A1 – falsche Patientenpopulation
(86)	NCT02687711	Study to Look at How Effective Briviact is as add-on Treatment for Patients With Epilepsy With Partial Onset Seizures. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02687711	A1 – falsche Patientenpopulation
(87)	NCT03021018	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Brivaracetam as Treatment for Increased Seizure Activity in an Epilepsy Monitoring Unit Setting. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021018	A1 – falsche Patientenpopulation
(88)	NCT03083665	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Brivaracetam in Asian Subjects (>=16 to 80 Years of Age) With Epilepsy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03083665	A1 – falsche Patientenpopulation
(89)	NCT03250377	A Study to Test the Safety/ Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Japanese Subjects >=16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03250377	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(90)	NCT03325439	A Study to Test the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Brivaracetam in Newborns With Repeated Electroencephalographic Seizures. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325439	A1 – falsche Patientenpopulation
(91)	NCT03405714	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Brivaracetam in Subjects \geq 1 Month to $<$ 16 Years of Age With Epilepsy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405714	A5 – falscher Studientyp
(92)	NCT03517423	Brivaracetam Observational Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03517423	A1 – falsche Patientenpopulation
PharmNet.Bund			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(93)	2004-002140-10	An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate long-term safety and efficacy of brivaracetam (ucb 34714) used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(94)	2006-006344-59	A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (\geq 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(95)	2006-006346-34	An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (\geq 16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(96)	2008-000144-14	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (\geq 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(97)	2008-000145-58	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(98)	2008-001433-98	An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(99)	2008-004714-27	A Multicenter, Open-label, Four-arm, Randomized trial, Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepileptic Treatment in Subjects from 16 to 70 years Suffering from Epilepsy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(100)	2010-019361-28	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS (≥ 16 TO 80 YEARS OLD) WITH PARTIAL ONSET SEIZURES. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(101)	2010-020345-27	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(102)	2011-005177-23	An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsychotic Behavioral Side Effects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
(103)	2012-000827-42	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(104)	2015-002756-27	A multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in neonates with repeated electroencephalographic seizures. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00150800	This Trial, Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Brivaracetam Will Provide Subjects Suffering From Epilepsy, Who May Have Benefited From Brivaracetam as Adjunctive Treatment, the Opportunity to Receive Open Label Brivaracetam Treatment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150800	A1 – falsche Patientenpopulation
(2)	NCT00175825	A Dose-ranging Study With Brivaracetam in Patients From 16 to 65 Years With Refractory Partial Onset Seizures.. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175825	A1 – falsche Patientenpopulation
(3)	NCT00175916	Follow-up Trial to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam in Subjects Suffering From Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175916	A1 – falsche Patientenpopulation
(4)	NCT00175929	A Study of Brivaracetam in Subjects With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175929	A1 – falsche Patientenpopulation
(5)	NCT00357669	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease in Adolescents and Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357669	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(6)	NCT00368251	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease (ULD) in Adolescents and Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368251	A1 – falsche Patientenpopulation
(7)	NCT00401648	Effect of Brivaracetam in Photosensitive Epileptic Subjects. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401648	A1 – falsche Patientenpopulation
(8)	NCT00426673	An Open-Label Interaction Study to Look at the Effects of Brivaracetam on Phenytoin When Taken Together in 15 Adult Patients With Epilepsy.. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00426673	A1 – falsche Patientenpopulation
(9)	NCT00464269	Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00464269	A1 – falsche Patientenpopulation
(10)	NCT00490035	Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490035	A1 – falsche Patientenpopulation
(11)	NCT00504881	Brivaracetam as add-on Treatment in Adolescents and Adults Suffering From Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504881	A1 – falsche Patientenpopulation
(12)	NCT00698581	A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698581	A1 – falsche Patientenpopulation
(13)	NCT00699283	A Double-blind, Randomized Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699283	A1 – falsche Patientenpopulation
(14)	NCT00736931	Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736931	A1 – falsche Patientenpopulation
(15)	NCT00761774	An Open-label, Multinational, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00761774	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(16)	NCT01261325	Brivaracetam Efficacy and Safety Study in Subjects With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261325	A1 – falsche Patientenpopulation
(17)	NCT01339559	Brivaracetam Safety and Efficacy Follow-up Study in Subjects With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339559	A1 – falsche Patientenpopulation
(18)	NCT01405508	Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam (Infusion or Bolus) as Adjunctive Antiepileptic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405508	A1 – falsche Patientenpopulation
(19)	NCT01653262	Effect of Brivaracetam (BRV) on Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects Treated Previously With Levetiracetam (LEV). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653262	A1 – falsche Patientenpopulation
(20)	NCT01728077	Evaluation of Long-term Safety, and Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Subjects With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728077	A1 – falsche Patientenpopulation
(21)	NCT02088957	Efficacy Evaluation of Intravenous Brivaracetam and Phenytoin in Subjects With Nonconvulsive Electrographic Seizures. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088957	A1 – falsche Patientenpopulation
(22)	NCT02687711	Study to Look at How Effective Briviact is as add-on Treatment for Patients With Epilepsy With Partial Onset Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02687711	A1 – falsche Patientenpopulation
(23)	NCT03021018	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Brivaracetam as Treatment for Increased Seizure Activity in an Epilepsy Monitoring Unit Setting. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021018	A1 – falsche Patientenpopulation
(24)	NCT03083665	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Brivaracetam in Asian Subjects (≥ 16 to 80 Years of Age) With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083665	A1 – falsche Patientenpopulation
(25)	NCT03250377	A Study to Test the Safety/ Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Japanese Subjects ≥ 16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250377	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(26)	NCT03325439	A Study to Test the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Brivaracetam in Newborns With Repeated Electroencephalographic Seizures. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325439	A1 – falsche Patientenpopulation
(27)	NCT03405714	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Brivaracetam in Subjects >= 1 Month to < 16 Years of Age With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405714	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
(28)	NCT03517423	Brivaracetam Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517423	A1 – falsche Patientenpopulation
(29)	NCT03532516	Compassionate Use Program With Brivaracetam for the Treatment of Patients With Epilepsy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532516	A1 – falsche Patientenpopulation
EU-CTR			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(30)	2004-001856-35	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50, 150 a.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001856-35	A1 – falsche Patientenpopulation
(31)	2004-002140-10	An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate long-term safety and efficacy of brivaracetam (ucb 34714) used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in s.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002140-10	A1 – falsche Patientenpopulation
(32)	2006-000169-12	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000169-12	A1 – falsche Patientenpopulation
(33)	2006-001536-46	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult pat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001536-46	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(34)	2006-006344-59	A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) with Partial Onset Seiz.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006344-59	A1 – falsche Patientenpopulation
(35)	2006-006345-14	An International, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Randomized Study: Evaluation of the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 70 Years Old) With Partial Onset Se.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006345-14	A1 – falsche Patientenpopulation
(36)	2006-006346-34	An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (≥ 16 to 70 years old) sufferi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006346-34	A1 – falsche Patientenpopulation
(37)	2008-000144-14	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000144-14	A1 – falsche Patientenpopulation
(38)	2008-000145-58	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000145-58	A1 – falsche Patientenpopulation
(39)	2008-001433-98	An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001433-98	A1 – falsche Patientenpopulation
(40)	2008-004714-27	A Multicenter, Open-label, Four-arm, Randomized trial, Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepilep.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004714-27	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(41)	2010-019361-28	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS (≥ 16 TO 80 YEARS OLD) WITH PARTIAL ONSET SEIZURES. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019361-28	A1 – falsche Patientenpopulation
(42)	2010-020345-27	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020345-27	A1 – falsche Patientenpopulation
(43)	2011-005177-23	An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsych.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005177-23	A1 – falsche Patientenpopulation
(44)	2012-000827-42	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000827-42	A1 – falsche Patientenpopulation
(45)	2014-004397-42	An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in subjects EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004397-42	A1 – falsche Patientenpopulation
(46)	2015-002756-27	A multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in neonates with repeated electroencephalographic seizures. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002756-27	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(47)	2016-002452-25	A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF INTRAVENOUS BRIVARACETAM IN SUBJECTS ≥1 MONTH TO <16 YEARS OF AGE WITH EPILEPSY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002452-25	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
ICTRP			
Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(48)	CTRI/2011/07/01898	A study to determine that long term safety and efficacy of an anti-epileptic drug Brivaracetam when used in combination with other agents in adult patients with epilepsy or fits (partial onset seizures). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001898	A1 – falsche Patientenpopulation
(49)	CTRI/2011/08/01972	This study is designed to assess the safety and efficacy of an anti-epileptic drug, Brivaracetam in offering relief to adult patients suffering from a particular type of epilepsy or fits (partial onset seizures). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001972	A1 – falsche Patientenpopulation
(50)	DRKS00012584	Therapeutic range of Brivaracetam, a historical observational study to define a therapeutic range. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012584	A1 – falsche Patientenpopulation
(51)	EUCTR2004-000975-32-ES	An exploratory, double blind, randomized, placebo-controlled, prallel group, multicenter study, for the assessment of the efficacy, safety and tolerability of ucb34714 50mg oral capsules in b.i.d. administration at the dose of 200mg/day and 400mg/day, in subjects (at least 18 years old) suffering from post-herpetic neuralgia (PHN). - N01162. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000975-32-ES	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(52)	EUCTR2004-001856-35-FI	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50, 150 and 400 mg/day in b.i.d. administration (oral capsules of 25 or 50 mg) for a maximum of 13 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized - ucb 34714 dose-ranging. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001856-35-FI	A1 – falsche Patientenpopulation
(53)	EUCTR2004-002140-10-BE	Follow-up trial to evaluate Long-Term safety and efficacy of brivaracetam in subjects suffering from epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002140-10-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(54)	EUCTR2006-006344-59-BE	A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures. - POS Phase 3. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006344-59-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(55)	EUCTR2006-006346-34-BE	An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (>=16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006346-34-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(56)	EUCTR2008-000144-14-BE	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000144-14-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(57)	EUCTR2008-000145-58-DE	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000145-58-DE	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(58)	EUCTR2008-001433-98-BE	An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001433-98-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(59)	EUCTR2008-004714-27-CZ	A Study to Evaluate the Safety of Brivaracetam to be given by Intravenous Infusion in Subjects Aged Between 16 to 70 years Suffering from Epilepsy. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004714-27-CZ	A1 – falsche Patientenpopulation
(60)	EUCTR2010-019361-28-BE	A blind (not knowing which treatment to receive), placebo-controlled (with chance to receive sugar pill) study to evaluate whether Brivaracetam can be used treating partial onset seizures in patients with epilepsy (= 16 to 80 years old). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019361-28-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(61)	EUCTR2010-019361-28-DE	A blind (not knowing which treatment to receive), placebo-controlled (with chance to receive sugar pill) study to evaluate whether brivaracetam can be used treating partial onset seizures in patients with epilepsy (= 16 to 80 years old). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019361-28-DE	A1 – falsche Patientenpopulation
(62)	EUCTR2010-020345-27-BE	An open-label (treatment received will be known) follow-up study to evaluate the safety and efficacy of brivaracetam when used treating partial onset seizures for a long period of time in patients with epilepsy (=16 years to 80 years). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020345-27-BE	A1 – falsche Patientenpopulation
(63)	EUCTR2010-020345-27-DE	An open-label (treatment received will be known) follow-up study to evaluate the safety and efficacy of brivaracetam when used treating partial onset seizures for a long period of time in patients with epilepsy (=16 years to 80 years). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020345-27-DE	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(64)	EUCTR2011-005177-23-GB	Open-label trial to evaluate the reduction in nonpsychotic behavioral side effects in patients who switched to brivaracetam treatment after discontinuing levetiracetam due to nonpsychotic behavioral side effects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005177-23-GB	A1 – falsche Patientenpopulation
(65)	EUCTR2012-000827-42-GB	An Open-Label Trial to look at the long-term safety and effectiveness of Brivaracetam used in addition to the subjects main treatment in subjects aged 16 years or older with epilepsy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000827-42-GB	A1 – falsche Patientenpopulation
(66)	EUCTR2015-002756-27-IE	A study to test the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in newborns with repeated electroencephalographic seizures. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002756-27-IE	A1 – falsche Patientenpopulation
(67)	NCT00150800	This Trial, Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Brivaracetam Will Provide Subjects Suffering From Epilepsy, Who May Have Benefited From Brivaracetam as Adjunctive Treatment, the Opportunity to Receive Open Label Brivaracetam Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150800	A1 – falsche Patientenpopulation
(68)	NCT00175825	A Dose-ranging Study With Brivaracetam in Patients From 16 to 65 Years With Refractory Partial Onset Seizures. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00175825	A1 – falsche Patientenpopulation
(69)	NCT00357669	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease in Adolescents and Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357669	A1 – falsche Patientenpopulation
(70)	NCT00368251	Brivaracetam as add-on Treatment of Unverricht-Lundborg Disease (ULD) in Adolescents and Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368251	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(71)	NCT00401648	Effect of Brivaracetam in Photosensitive Epileptic Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00401648	A1 – falsche Patientenpopulation
(72)	NCT00426673	An Open-Label Interaction Study to Look at the Effects of Brivaracetam on Phenytoin When Taken Together in 15 Adult Patients With Epilepsy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00426673	A1 – falsche Patientenpopulation
(73)	NCT00464269	Double-blind, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Adults With Partial Onset Seizures. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00464269	A1 – falsche Patientenpopulation
(74)	NCT00736931	Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736931	A1 – falsche Patientenpopulation
(75)	NCT01710670	A Study to Investigate the Drug-Drug Interactions of Brivaracetam and Ethanol in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01710670	A1 – falsche Patientenpopulation
(76)	NCT01796899	Comparison of Brivaracetam Oral Tablet (10 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg) and Brivaracetam Injection (100 mg) in Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01796899	A1 – falsche Patientenpopulation
(77)	NCT02088957	Efficacy Evaluation of Intravenous Brivaracetam and Phenytoin in Subjects With Nonconvulsive Electrographic Seizures. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02088957	A1 – falsche Patientenpopulation
(78)	NCT02602860	A Brain Imaging Study With Positron Emission Tomography and the Radiotracer [¹¹ C]UCB-J to Estimate How Fast Brivaracetam and Levetiracetam Enter the Brain in Healthy Volunteers. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02602860	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(79)	NCT02687711	Study to Look at How Effective Briviact is as add-on Treatment for Patients With Epilepsy With Partial Onset Seizures. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02687711	A1 – falsche Patientenpopulation
(80)	NCT03021018	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Brivaracetam as Treatment for Increased Seizure Activity in an Epilepsy Monitoring Unit Setting. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021018	A1 – falsche Patientenpopulation
(81)	NCT03083665	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Brivaracetam in Asian Subjects (≥ 16 to 80 Years of Age) With Epilepsy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03083665	A1 – falsche Patientenpopulation
(82)	NCT03250377	A Study to Test the Safety/ Efficacy of Brivaracetam (BRV) Used as Adjunctive Treatment in Japanese Subjects ≥ 16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03250377	A1 – falsche Patientenpopulation
(83)	NCT03325439	A Study to Test the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Brivaracetam in Newborns With Repeated Electroencephalographic Seizures. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325439	A1 – falsche Patientenpopulation
(84)	NCT03405714	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Brivaracetam in Subjects ≥ 1 Month to < 16 Years of Age With Epilepsy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405714	A7 – keine Ergebnisse verfügbar
(85)	NCT03517423	Brivaracetam Observational Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 04.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03517423	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
PharmNet.Bund			
(86)	2004-002140-10	An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate long-term safety and efficacy of brivaracetam (ucb 34714) used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(87)	2006-006344-59	A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (\geq 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(88)	2006-006346-34	An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (\geq 16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(89)	2008-000144-14	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (\geq 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(90)	2008-000145-58	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (\geq 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(91)	2008-001433-98	An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
(92)	2008-004714-27	A Multicenter, Open-label, Four-arm, Randomized trial, Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepileptic Treatment in Subjects from 16 to 70 years Suffering from Epilepsy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(93)	2010-019361-28	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS (>=16 TO 80 YEARS OLD) WITH PARTIAL ONSET SEIZURES. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(94)	2010-020345-27	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(95)	2011-005177-23	An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsychotic Behavioral Side Effects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(96)	2012-000827-42	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation
(97)	2015-002756-27	A multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in neonates with repeated electroencephalographic seizures. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.05.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 – falsche Patientenpopulation

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 4-66 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 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01263

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Zusammenfassung	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p>Die Studie N01263 wurde als offene, multizentrische, einarmige Phase 2a-Studie (mit dem Titel: „Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of Adjunctive Administration of Brivaracetam in Subjects from ≥ 1 Month to < 16 Years Old with Epilepsy“) durchgeführt.</p> <p>Im Gesamten wurden n=99 Patienten < 16 Jahre mit Epilepsie mittels einer Zusatztherapie mit Brivaracetam behandelt.</p>
	Einleitung	
2	Hintergrund	Die Studie wurde durchgeführt, um Ergebnisse zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam bei Patienten im Alter zwischen ≥ 1 Monat und < 16 Jahren mit Epilepsie zu erhalten.
	Methoden	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p>Es handelt sich um eine offene, multizentrische, Phase 2a-Studie von Brivaracetam. Die Patientenaufnahme wurde stratifiziert anhand von Altersgruppen (mindestens 30 Kleinstkinder [28 Tage bis 23 Monate], mindestens 30 Patienten im Kindesalter [2 bis 11 Jahre] und maximal 30 Jugendliche [12 bis < 16 Jahre]), um sicherzustellen, dass eine umfangreiche Anzahl an Patienten für jede Altersgruppe eingeschlossen wird.</p> <p>Alle Patienten haben zunächst eine einwöchige Baseline-Phase abgeschlossen, gefolgt von einer maximal dreiwöchigen Evaluationsphase mit Auftitrierung mit 3 festgelegten steigenden Brivaracetam-Dosen. Die Patienten hatten nach Beendigung der Studie die Wahl in Studie N01266 überzutreten, sofern ihnen wenigstens die kleinste Dosis in der Evaluationsphase verabreicht worden war. Patienten, die diese Möglichkeit nicht wahrnahmen oder Patienten, die die kleinste Dosis von Brivaracetam nicht vertrugen, begannen eine bis zu zweiwöchige Abtitrationsphase, gefolgt von einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zweiwöchigen Dosis-freien Sicherheitsphase und einer finalen Sicherheitsvisite. Die Gesamtzeit der Studie betrug pro Patient 8 Wochen, die maximale Brivaracetam-Exposition 5 Wochen.</p> <p>Das Studienprotokoll enthielt folgende Ein- und Ausschlusskriterien.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durch <i>Institutional Review Board/Independent Ethics Committee</i> (IRB/IEC) genehmigte schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder eines gesetzlichen Vertreters. Zusätzlich eine Einverständniserklärung der Minderjährigen, falls diese benötigt wurde. • Einstufung von Patient/Eltern/gesetzlichem Vertreter durch den Prüfarzt als verlässlich, das Protokoll, den Zeitplan der Visiten und die Einnahme der Arzneimittel gemäß Prüfplan einzuhalten. • Fokale, generalisierte oder unbestimmt ob fokale oder generalisierte Epilepsie (z. B. infantile Spasmen, Lennox Gastaut Syndrom, myoklonisch-astatische Epilepsie, Absence Epilepsie) und andere symptomatische generalisierte Epilepsien gemäß ILAE-Klassifikation. • Nachweis einer durchgeführten EEG-Messung mit der klinischen Diagnose einer Epilepsie. • Mindestens ein Anfall (jeglicher Art) innerhalb der letzten 3 Wochen vor der ersten Visite. • Einnahme mindestens eines begleitenden Antikonvulsivums (<i>Antiepileptic drug</i>, AED), aber nicht mehr als 3 AEDs. Alle AEDs mussten mindestens 7 Tage vor der ersten Visite stabil dosiert worden sein. Eine Einnahme neuer AEDs, bzw. das Absetzen bestehender AEDs war nicht erlaubt. Die Dosis jedes begleitenden AEDs musste ab der ersten Visite bis zur Gewinnung der pharmakokinetischen Proben stabil bleiben. Vagusnervstimulation (VNS), stabil für mindestens 2 Wochen vor der ersten Visite, war erlaubt und wurde als begleitendes AED gewertet. Benzodiazepin, welches für alle Indikationen öfter als einmal wöchentlich eingenommen wurde, wurde ebenfalls als begleitendes AED gewertet. • Männliche und weibliche Patienten im Alter ≥ 1 Monat und < 16 Jahre zum Zeitpunkt der ersten Visite. • Körpergewicht mindestens 3 kg (zur Zeit der ersten Visite) bei Kleinkindern. • Nicht gebärfähige Patientinnen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gebärfähige, sexuell nicht aktive Patientinnen. • Jugendliche sexuell aktive und gebärfähige Patientinnen, falls diese eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode verwendeten. • Vorweisung eines negativen Schwangerschaftstest zur ersten Visite durch gebärfähige Patientinnen. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen. • Begleitmedikation mit Levetiracetam bei der ersten Visite. Levetiracetam war außerdem in den 4 Wochen vor der ersten Visite verboten. • Epilepsie als Folge einer progressiven Gehirnerkrankung oder einem Tumor oder jeglicher anderen progressiven neurodegenerativen Erkrankung. Stabile arteriovenöse Malformationen, Meningeome oder andere gutartige Tumore waren nach Ermessen des Prüfarztes möglicherweise akzeptabel • Auftreten eines Status epilepticus im Monat vor der ersten Visite oder während der Baseline-Phase. • Vorliegen oder Vorgeschichte von Pseudo-Anfällen. • Auftreten von ausschließlich Fieberkrämpfen. • Durchgängige Behandlung mit Felbamat vor Visite 1. Dabei berechnet sich die Felbamat Exposition aus der Kombination der Behandlungsphase und der Auswaschphase vor Visite 1 und sollte kleiner als 18 Monate sein. • Vigabatinbehandlung mit auftretender Gesichtsfeldeinschränkung. • Allergische Reaktion gegen Pyrrolidonderivate, Arzneimittelträgerstoffe oder Vorgeschichte multipler Arzneimittelallergie. • Klinisch signifikante akute oder chronische Erkrankung. • Grunderkrankung oder Einnahme eines Arzneimittels, welche/s mit der Absorption, Verteilung, Metabolismus oder Exkretion des Prüfpräparats interagieren könnte. • Erkrankung, die die Studienteilnahme behindern könnte, z. B. eine ernsthafte Infektion oder eine geplante Operation. • Vorangegangener Suizidversuch oder Suizidgedanken innerhalb der letzten 6 Monate, angezeigt durch eine positive Antwort auf Fragen 4 und 5 beim <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)</i> Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Unheilbare Erkrankung. • Klinisch signifikante Abweichungen der Laborparameter vom Referenzbereich gemäß Prüfarzt. • Klinisch relevanten Anomalien des EKG gemäß Prüfarzt. • Schwerwiegende Operation innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Visite. • Einnahme eines Prüfpräparats bzw. Gebrauch eines experimentellen medizinischen Geräts innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Visite. AEDs, die für Erwachsene zugelassen und vermarktet wurden, aber nicht für den pädiatrischen Gebrauch genehmigt sind, wurden in dieser Studie nicht als Prüfpräparat bewertet. • Kinder von (Co-)Prüfern wurden in dieser Studie nicht zugelassen. • Eingeschränkte Leberfunktion: Werte bezüglich Alaninaminotransferase/ Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT/SGPT), Aspartataminotransferase/ Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (AST/SGOT), alkalische Phosphatase (ALP) oder Bilirubinwerte, die das Doppelte der oberen Grenze des Sollwertbereichs übersteigen. Werte für Gamma-Glutamyltransferase (GGT), die das Dreifache der oberen Grenze des Sollwertes überstiegen, waren nur akzeptabel sofern sie einer hepatischen Enzyminduktion zugeordnet werden konnten, die durch begleitende antiepileptische Behandlung verursacht wurde und andere hepatische Enzyme unterhalb des Doppelten der oberen Grenze des Sollwertbereichs lagen. <p>An der Studie waren 29 Studienzentren (aus USA, Mexiko, Belgien, Tschechische Republik, Polen und Spanien) beteiligt.</p>
4	Intervention	<p>Brivaracetam wurde zweimal täglich oral verabreicht. Während der dreiwöchigen Evaluationsphase (mit Auftitrierung mit 3 festgelegten steigenden Brivaracetam-Dosen) betragen die Einzeldosen</p> <p><u>Patienten >8 Jahre:</u> Woche 1: 0,4 mg/kg KG zweimal täglich Woche 2: 0,8 mg/kg KG zweimal täglich Woche 3: 1,6 mg/kg KG zweimal täglich</p> <p><u>Patienten <8 Jahre:</u> Woche 1: 0,5 mg/kg KG zweimal täglich Woche 2: 1, mg/kg KG zweimal täglich Woche 3: 2, mg/kg KG zweimal täglich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Dosis wird an das Gewicht der Patienten angepasst, darf aber nicht die Maximaldosis von 50 mg/Tag (Woche 1), 100 mg/Tag (Woche 2) und 200 mg/Tag (Woche 3) überschreiten.</p> <p>In der anschließenden bis zu zweiwöchigen Abtitrationsphase betragen die Einzeldosen: je nach maximalem Dosislevel bis zu 2 Wochen:</p> <p><u>Höchstes Dosislevel 4 mg/kg KG/Tag:</u> Woche 1: 1 mg/kg KG zweimal täglich Woche 2: 0,5 mg/kg KG zweimal täglich</p> <p><u>Höchstes Dosislevel 2 mg/kg KG/Tag:</u> Woche 1: 0,5 mg/kg KG zweimal täglich</p> <p>Bei vorzeitigem Studienabbruch innerhalb der Auftitrationsphase schloss sich ebenfalls eine ein- bis zweiwöchige Abtitration gemäß obigem Schema an.</p>
5	Ziele	<p>Mit der Studie N01263 sollte primär die steady-state Pharmakokinetik von Brivaracetam und dessen Metaboliten bei Patienten im Alter ≥ 1 Monat und < 16 Jahre beschrieben werden. Zudem sollten die Beziehung zu entwicklungsphysiologischen Variablen bewertet und Dosis-Anpassungen entwickelt werden.</p> <p>Die sekundären Ziele waren: Die Dokumentation der kurzfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Brivaracetam; vorläufige Informationen zur Wirksamkeit von Brivaracetam bei Patienten im Kindesalter mit diversen epileptischen Syndromen; die Therapieadhärenz zu bestimmen.</p>
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Zielkriterien für:</u></p> <p>Pharmakokinetik:</p> <p>Die primär untersuchte Variable war die Plasmakonzentration von Brivaracetam und dessen Metaboliten ucb 42145 (acid), ucb 100406-1 (hydroxy) und ucb 107092-1 (hydroxyacid), sowie die Plasmakonzentrationen begleitender Antikonvulsiva.</p> <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Sicherheits-Labortests • EKG • Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur) • Physische (einschließlich Tanner-Skala) und neurologische Untersuchungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Psychiatrischer und mentaler Status • Körpergewicht und Größe • Achenbach <i>Child Behavior Checklist</i> (CBCL) zur Baseline für Patienten im Alter ≥ 18 Monate • Bayley-III-Skala zur Baseline für Patienten im Alter < 18 Monate <p>Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten im Alter < 2 Jahre: Änderung der Anfallsfreiheit am Ende der Evaluationsphase im Vergleich zur Baseline basierend auf dem 24-Stunden EEG • Patienten im Alter von 2 Jahren und älter: Responder-Rate für die Anzahl an Tagen mit Anfällen, basierend auf 50%-Reduktion von Baseline zum Ende der Evaluationsphase, standardisiert zu einer 28 Tage Laufzeit basierend auf dem Anfallstagebuch (DRC) <p>Explorative Wirksamkeitsvariablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Explorative Wirksamkeitsvariable für Anfalls-Daten gesammelt durch ein 1-Stunden EEG (für Patienten mit Absence Anfällen zur Baseline) <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung der Anfallsfreiheit am Ende der Evaluationsphase im Vergleich zur Baseline basierend auf einem 1-Stunden EEG • Explorative Wirksamkeitsvariable für Anfalls-Daten gesammelt durch DRC bei Patienten im Alter ≥ 2 Jahre <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl an Tagen mit Anfällen während der Evaluationsphase standardisiert zu einer 28 Tage Laufzeit ○ Absolute und prozentuale Reduktion der Anzahl an Tagen mit Anfällen von der Baseline bis zum Ende der Evaluationsphase standardisiert zu einer 28 Tage Laufzeit ○ Kategorisierte prozentuale Reduktion von der Baseline bis zum Ende der Evaluationsphase für die Anzahl an Tagen mit Anfällen standardisiert zu einer 28 Tage Laufzeit ($< -25\%$, -25 bis $< 25\%$, 25 bis 50%, 50 bis $< 75\%$, 75 bis $< 100\%$ und 100%) ○ Anfallsfreiheitsrate während der Evaluationsphase ○ Anteil anfallsfreier Tage während der Evaluationsphase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Weitere explorative Endpunkte:</p> <p>Direkte Kostenparameter: Begleitmedikation, medizinische Behandlungen, ärztliche Beratungsgespräche, die nicht im Protokoll vorgesehen waren, und Krankenhausaufenthalte während der Evaluationsphase</p>
7	Fallzahlbestimmung	<p>Simulationen für das optimale Design mittels PFIM und NONMEM Computer-Programmen, zeigte, dass eine Studienteilnahme von mindestens 40 Patienten mit der vorgesehenen Anzahl an Blutproben und der geplanten Entnahmedauer angemessen ist, um die strukturelle Pharmakokinetik von Brivaracetam mit einer guten Präzision (etwa 4% relativer Standardfehler [<i>Relative Standard Error</i>; RSE] bei Clearance, 10% RSE bei Verteilungsvolumen und 20% RSE bei Absorptionsrate) zu bestimmen. Die wahre Präzision könnte jedoch aufgrund der Variabilität schlechter sein, bedingt durch die unterschiedlichen Umstände bei Dosisverabreichung und Probenentnahme.</p> <p>Die final geplante Fallzahl betrug 100 Patienten.</p>
8	Zuordnungsmethode	<p>Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten in die Kohorten vor.</p>
9	Verblindung	<p>Es handelt sich um eine offene einarmige Studie. Somit war eine Verblindung für diese Studie nicht notwendig.</p>
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient</p>
11	Statistische Methoden	<p>Deskriptive Statistiken, wie der Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25%-Perzentil, 75%-Perzentil, Minimum, Maximum für quantitative Variablen, sowie Anzahl und prozentuale Anteile für kategoriale Variablen, wurden berechnet. Der Nenner für prozentuale Anteile wurde generell durch die Anzahl an Patienten mit mindestens einer Auswertung zu dem Zeitpunkt oder mindestens einer Auswertung innerhalb des untersuchten Zeitintervalls berechnet.</p> <p>Zusammenfassungen zu Verteilungen, demographische und Baseline-Charakteristiken wurden dargestellt per Altersgruppe, Anfalls-Kategorie und im Gesamten. Zusammenfassungen zu Protokollverletzungen, medizinischen Vorgeschichten, Begleiterkrankungen und -konditionen, epileptischer Vorgeschichte (inkl. AED-Einsatz), Therapieadhärenz, Sicherheitsresultate und die meisten Wirksamkeitsresultate wurden per Altersgruppe und im Gesamten dargestellt. Plasmakonzentrationen von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Brivaracetam, Brivaracetam-Metaboliten, und begleitende Antikonvulsiva wurden per Altersgruppe dargestellt. Manche unerwünschten Ereignisse wurden ebenso per Anfalls-Kategorie oder Dosis-Level dargestellt.</p> <p>Wirksamkeitsparameter, bezogen auf Anfälle, wurden im Gesamten, per Anfalls-Kategorie und per Anfallstyp und Syndrom (sofern in mindestens 3 Patienten aufgetreten) deskriptiv zusammengefasst. Anfallsfreiheit, basierend auf dem 24-Stunden EEG, wurde für Patienten im Alter ≥ 1 Monat und < 2 Jahre zusammengefasst. Anfallsfreiheit, basierend auf dem 1-Stunden EEG, Ansprechraten basierend auf den DRC und Anfallsdaten basierend auf den DRC wurden für alle Patienten zusammengefasst. Die Anzahl an Tagen mit Anfällen wurde standardisiert zu einer 28 Tage Laufzeit.</p> <p>Für die primäre Pharmakokinetik-Analyse wurden deskriptive Statistiken für Dosis-normalisierte Brivaracetam-Plasmakonzentrationen und dessen Metaboliten ucb 42145 (acid), ucb 100406-1 (hydroxy) und ucb 107092-1 (hydroxyacid) berechnet.</p> <p>Die folgenden Studienphasen wurden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline: Am Tag oder nach dem Tag der ersten Visite und vor der Einnahme der ersten Dosis des Prüfpräparats. • Evaluation: Am Tag oder nach dem Tag der ersten Dosis des Prüfpräparats, und vor dem Tag oder am Tag der 5. Visite bzw. des <i>Early Discontinuation Visit</i> (EDV). • Abtitration: Nach dem Tag der 5. Visite und vor oder am Tag der 7. Visite für Patienten, die in die Abtitrationsphase eingeschlossen werden. • Nach-Behandlung: Nach dem Tag der 7. Visite für Patienten, die in die Abtitrationsphase eingeschlossen werden; nach dem Tag der 5. Visite/EDV für Patienten, die nicht die in die Abtitrationsphase eingeschlossen werden. <p>Drei Analyse-Sets wurden verwendet, um die Daten auszuwerten. Das Pharmakokinetik <i>Per-Protocol-Set</i> bestand aus allen Patienten, die mindestens eine messbare Plasmaprobe bei mindestens einer Visite mit dokumentierter Arzneimiteleinahme hatten. Das <i>Safety Set</i> bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats eingenommen haben. Das <i>Full-Analysis-Set</i> bestand aus allen Patienten aus dem <i>Safety Set</i> mit einer Baseline DRC oder einem EEG und mindestens einer Post-Baseline DRC oder einem EEG.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
13	Aufnahme/Rekrutierung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 5. Juli 2011 Studienende (letzte Visite des letzten Patienten): 15. März 2013
<p>Abkürzungen: AED - Antikonvulsivum; ALT - Alaninaminotransferase; ALP - alkalische Phosphatase; AST - Aspartataminotransferase; EEG - Elektroenzephalogramm; EKG - Elektrokardiogramm; FBM - Felbamat; GGT - Gamma-Glutamyltransferase; IEC - <i>Independent Ethics Committee</i>; ILAE - <i>International League Against Epilepsy</i>; IRB - <i>Institutional Review Board</i>; KG - Körpergewicht; RSE - Relativer Standardfehler; SGOT - Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT - Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase</p> <p>a: TREND Statement www.cdc.gov/trendstatement</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

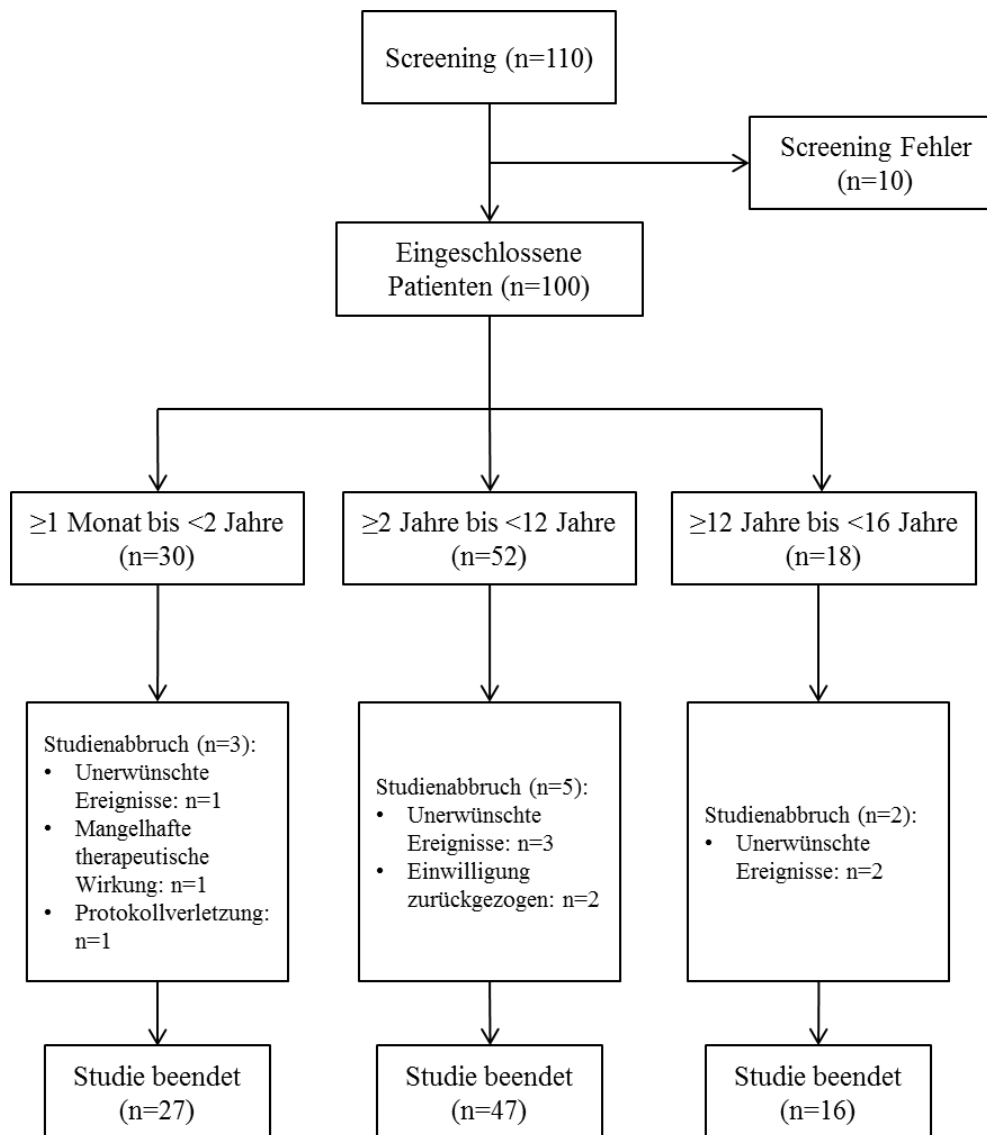


Abbildung 7: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01263

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01266

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Zusammenfassung	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p>Bei Studie N01266 handelt es sich um eine zum Zeitpunkt der Dossiererstellung andauernde, offene, einarmige, multizentrische, Langzeit-Phase 3-Studie (mit dem Titel: “Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Long-Term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects with Epilepsy”). Bei dem vorliegenden Bericht handelt es sich um eine Interimsanalyse vom 31. August 2016.</p> <p>Es werden entweder direkt eingeschlossene (DE-) Patienten mittels einer Brivaracetam-Zusatztherapie behandelt, oder Patienten, die aus anderen pädiatrischen Brivaracetam-Studien (bisher aus der Studie N01263) übertreten (Langzeit-<i>follow-up</i>-Patienten).</p>
	Einleitung	
2	Hintergrund	<p>Die Studie wird durchgeführt, um Daten zur langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Brivaracetam bei pädiatrischen Epilepsiepatienten zu generieren und gleichzeitig Zugang für Patienten zu ermöglichen, die langfristig von Brivaracetam profitieren können. Das Einschließen direkt rekrutierter Patienten soll Daten zur langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit sowie Wirksamkeit bei Patienten von 4 bis >17 Jahren mit fokaler Epilepsie liefern, die die Daten zu Patienten mit fokaler Epilepsie aus der Studie N01263 ergänzen sollen.</p>
	Methoden	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p>Es handelt sich um eine offene, multizentrische, Phase 3-Studie von Brivaracetam als Zusatztherapie.</p> <p>DE-Patienten müssen ≥ 4 Jahre und < 17 Jahre alt sein und an fokaler Epilepsie (nach ILAE Klassifikation) leiden; Patienten, die aus der Studie N01263 oder einer anderen Studie übertreten (Langzeit-<i>follow-up</i>-Patienten; LTFU-Patienten), müssen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die vorhergehende Studie N01263 < 16 Jahre sein.</p> <p>Bei der Patientenaufnahme, treten geeignete LTFU-Patienten aus der vorherigen Studie direkt in die Evaluationsphase der Studie N01266 ein und setzen ihre bisherige Brivaracetam-Behandlung in Übereinstimmung mit ihrer individuellen Dosis, sofern sie eine Mindesdosis von 1 mg/kg KG/Tag vertragen haben, bei Vollendung ihrer vorherigen Brivaracetam-Studie fort. DE-Patienten werden gescreent und nehmen an einer dreiwöchigen Auftrationsphase teil. Die Patienten erhalten für mindestens 3 Jahre Brivaracetam, bis Brivaracetam bei Patienten im Kindesalter für die jeweilige</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Altersgruppe zugelassen oder bis die Entwicklung des Prüfpräparats durch den Sponsor gestoppt wird.</p> <p>Das Studienprotokoll enthielt folgende Ein- und Ausschlusskriterien.</p> <p><u>Einschlusskriterien für alle Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durch IRB/IEC genehmigte schriftliche Einverständniserklärung der Eltern oder einem gesetzlichen Vertreter. Zusätzlich eine Einverständniserklärung der Minderjährigen, falls diese benötigt wurde. • Einstufung von Patient/Eltern/gesetzlichem Vertreter durch den Prüfarzt als verlässlich und in der Lage, das Protokoll, den Zeitplan der Visiten und die Einnahme der Arzneimittel gemäß Prüfplan einzuhalten. • Nicht gebärfähige Patientinnen. • Gebärfähige, sexuell nicht aktive Patientinnen • Jugendliche sexuell aktive und gebärfähige Patientinnen, falls diese eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode verwendeten und diese die möglichen Risiken verstehen und bereit sind, den Prüfarzt über jegliche Anpassungen in der Verhütungsmethode zu informieren. • Vorweisung eines negativen Schwangerschaftstests zur ersten Visite durch gebärfähige Patientinnen. <p><u>Einschlusskriterien für LTFU-Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer vorherigen pädiatrischen Studie mit bestätigter Epilepsiediagnose mit erwartbaren, begründeten Nutzen durch eine langfristige Behandlung mit Brivaracetam. <p><u>Einschlusskriterien für DE-Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Patienten im Alter zwischen ≥ 4 Jahren und < 17 Jahren. • Diagnose fokaler epileptischer Anfälle gemäß ILAE-Klassifikation. • EEG passend zu klinischer Diagnose fokaler epileptischer Anfälle. • Unkontrollierte fokale epileptische Anfälle trotz einer adäquaten Behandlung (laut Prüfarzt festgestellt) mit mindestens einem begleitenden AED (folgende oder gleichzeitige Gabe) behandelt. • Mindestens ein Anfall innerhalb der letzten 3 Wochen vor dem Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme mindestens eines begleitenden AED, welches wie alle AEDs für mindestens 7 Tage vor der Screeningvisite stabil dosiert wurde. VNS, stabil für mindestens 2 Wochen vor dem Screening, ist erlaubt und wird als begleitendes AED gewertet. Benzodiazepin, welches öfter als einmal wöchentlich eingenommen wird (unabhängig von der Indikation), wird ebenfalls als begleitendes AED gewertet. <p><u>Ausschlusskriterien für alle Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder stillende Frauen. • Schwerwiegende medizinische, neurologische, oder psychiatrische Erkrankungen oder Laborwerte, welche einen eventuellen Einfluss auf die Sicherheit des Patienten haben. • Planung der Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem anderen Prüfpräparat. • Jeglicher Krankheitszustand, der nach Meinung des Prüfarztes, den Ausschluss rechtfertigt. • Werte für Laborparameter, die das 1,5-Fache des Sollwertes von Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase oder Alkalische Phosphatase oder den Sollwert von Bilirubin (bzw. dessen 1,5-Faches bei bekanntem Gilbert-Syndrom) übersteigen. GGT Werte, die den Sollwertbereich um mehr als das Dreifache übersteigen. GGT Werte, die den Sollwertbereich um mehr als das Dreifache übersteigen, können nur akzeptiert werden, wenn sie auf hepatische Enzyminduktion, ausgelöst durch begleitende antikonvulsive Therapie, zurückzuführen sind und falls andere hepatische Enzyme unter dem Zweifachen des Sollwertbereichs liegen. <p><u>Ausschlusskriterien für LTFU-Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegenüber einer der Komponenten des Prüfpräparats oder einem vergleichbaren Arzneimittel während der vorhergehenden Studie. • Patienten mit einer geringen Therapieadhärenz beim Einhalten des Zeitplans der Visiten und der Einnahme der Arzneimittel in der vorherigen Brivaracetam-Studie N01263 sowie aus zukünftigen pädiatrischen Studien.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten ≥ 6 Jahre mit vorangegangenem Suizidversuch oder Suizidgedanken innerhalb der letzten 6 Monate, angezeigt durch eine positive Antwort auf Fragen 4 und 5 beim C-SSRS Screening. <p><u>Ausschlusskriterien für DE-Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Einnahme von Brivaracetam. • Begleitmedikation Levetiracetam beim Screening. Levetiracetam ist außerdem in den 4 Wochen vor dem Screening verboten. • Epilepsie als Folge einer progressiven Gehirnerkrankung oder einem Tumor oder jeglicher anderen progressiven neurodegenerativen Erkrankung. Stabile arteriovenöse Malformationen, Meningeome oder andere gutartige Tumore waren nach Ermessen des Prüfarztes möglicherweise akzeptabel. • Vorliegen oder Vorgeschichte einer primär generalisierten Epilepsie. • Auftreten eines Status epilepticus im Monat vor dem Screening oder während der Aufitrationsphase. • Vorliegen oder Vorgeschichte von Pseudo-Anfällen. • Auftreten von ausschließlich Fieberkrämpfen. • Durchgängige Behandlung mit Felbamat vor Visite 1. Dabei berechnet sich die Felbamat Exposition aus der Kombination der Behandlungsphase und der Auswaschphase vor Visite 1 und sollte kleiner als 18 Monate sein. • Vigabatrinbehandlung mit auftretender Gesichtsfeldeinschränkung. • Allergische Reaktion gegen Pyrrolidonderivate, Arzneimitteträgerstoffe oder Vorgeschichte multipler Arzneimittelallergien. • Klinisch signifikante akute oder chronische Erkrankung, die durch eine körperliche Untersuchung durch den Prüfarzt oder andere Informationen, die dem Prüfarzt vorlagen, bestimmt wurden. • Grunderkrankung oder Einnahme eines Arzneimittels, welches die Absorption, Verteilung, Metabolismus oder Exkretion des Prüfpräparats beeinträchtigen könnte. • Erkrankung, die die Studienteilnahme behindern könnte, z. B. eine ernsthafte Infektion oder eine geplante Operation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Unheilbare Erkrankung. • Klinisch signifikante Abweichungen der Laborparameter vom Referenzbereich gemäß Prüfarzt. • Klinisch relevante Anomalien des EKG gemäß Prüfarzt. • Schwerwiegende Operation innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Visite. • Einnahme eines Prüfpräparats bzw. Gebrauch eines experimentellen medizinischen Geräts innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Visite. AEDs, die für Erwachsene zugelassen und vermarktet wurden, aber nicht für den pädiatrischen Gebrauch genehmigt sind, wurden in dieser Studie nicht als Prüfpräparat bewertet. • Kinder von (Co-)Prüfärzten wurden in dieser Studie nicht zugelassen. • Vorangegangener Suizidversuch oder Suizidgedanken innerhalb der letzten 6 Monate, angezeigt durch eine positive Antwort auf Frage 4 und 5 beim C-SSRS Screening. <p>An der Studie sind 32 Studienzentren (aus Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa und Osteuropa) beteiligt.</p>
4	Intervention	<p>Jeder LTFU-Patient beginnt die Behandlung mit seiner individuellen Brivaracetam-Dosis, die er am Ende der vorherigen Studie genommen hatte. DE-Patienten nehmen an einer bis zu dreiwöchigen Auftitrationsphase teil. Wenn der Patient während der Auftitrationsphase, nach Meinung des Prüfarztes, eine akzeptable Verträglichkeit und Anfallskontrolle bei einer gleichbleibenden täglichen Dosis von Brivaracetam für 7±2 Tage gezeigt hat, wird der Patient zur Evaluationsphase zugelassen. (Der Patient muss mindestens eine Dosis von 1 mg/kg KG/Tag vertragen.)</p> <p><u>Auftitrationsphase für DE-Patienten:</u> Woche 1: 0,5 mg/kg KG zweimal täglich Woche 2: 1, mg/kg KG zweimal täglich Woche 3: 2 mg/kg KG zweimal täglich</p> <p>Alle Dosen wurden an das Gewicht der Patienten angepasst, aber überschritten in der Auftitrationsphase nicht die Maximaldosis von 50 mg/Tag (Woche 1), 100 mg/Tag (Woche 2) und 200 mg/Tag (Woche 3).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In der Evaluationsphase können die Brivaracetam-Dosen jederzeit durch den Prüfarzt an den medizinischen Bedarf des Patienten angepasst werden, falls notwendig. Die neue Dosis darf allerdings die maximal erlaubte Dosis von 5 mg/kg KG/Tag oder 200 mg/Tag nicht überschreiten.</p> <p>Patienten erhalten die Lösung zum Einnehmen oder, wenn angemessen, Tabletten, wobei nur die Brivaracetam-Dosen 20, 40, 50, 70, 100, 150 und 200 mg/Tag erlaubt sind.</p>
5	Ziele	<p>Das primäre Ziel dieser Studie ist die Dokumentation der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Brivaracetam. Das sekundäre Ziel ist die Beurteilung der Wirksamkeit von Brivaracetam bei einer langfristigen Einnahme.</p> <p>Weitere Ziele dieser Studie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung direkter Kostenparameter. • Beurteilung der Effekte von Brivaracetam auf das Verhalten mittels Achenbach CBCL bei Patienten im Alter ≥ 18 Monate. • Untersuchung der Effekte von Brivaracetam auf die Kognition mittels BRIEF[®]-P/BRIEF[®] bei Patienten im Alter ≥ 2 Jahre. • Beurteilung der Effekte von Brivaracetam auf die Kognition mittels der <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III) scales</i> bei Patienten im Alter < 18 Monate (ausschließlich anwendbar bei LTFU-Patienten aus englischsprachigen und solchen Ländern, in denen eine validierte Übersetzung verfügbar ist). • Untersuchung des Effekts von Brivaracetam auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der PedsQL[™] bei Patienten im Alter ≥ 2 Jahren. <p>Die vollständigen Wirksamkeitsresultate, Pharmakokinetik und direkte Kostenparameter lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor.</p>
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Zielkriterien für:</u></p> <p>Wirksamkeit:</p> <p>Bewertungen zur Wirksamkeit sind im Interimsreport nicht enthalten.</p> <p>Für die finale Analyse sind geplant:</p> <p>Für Patienten jünger als 2 Jahre (basierend auf EEG Daten über 24 Stunden berichtet oder Patienten mit Absenzen (basierend auf EEG Daten)):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Responderrate für alle fokalen Anfälle (prozentualer Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der durchschnittlichen täglichen Frequenz (<i>average daily frequency</i>, ADF) der fokalen Anfälle basierend auf dem EEG) • Absolute und prozentuale Reduktion der fokalen Anfälle in der ADF • 50% Responderrate für Anfälle aller Typen • Anfallsfreiheit (Rate und Anteil) • Verschlechterung anderer Anfallstypen (absolut und prozentual) <p>Zusätzlich für die Patienten jünger als 2 Jahre auf Basis der DRC Daten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfallsfreiheitsrate in der Evaluationsphase bzgl. aller Typen nach Visite und nach Zeitintervallen (6 Monate, 12 Monate, usw.) • Anteil der anfallsfreien Tage aller Anfallstypen in der Evaluationsphase und nach Visite und nach Zeitintervallen (6 Monate, 12 Monate, usw.) • Verschlechterung aller Anfallstypen in ADF (absolut und prozentual) • Anzahl Anfälle nach Visite <p>Für die Patienten ≥ 2 Jahre basierend auf den DRC Daten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Responderrate (prozentualer Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tage von Baseline bis zum Ende der Evaluationsphase) - Absolute und prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz der fokalen Anfälle pro 28 Tage von Baseline bis zum Ende der Evaluationsphase - 50%-Responderrate für alle Anfallstypen - Absolute und prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz aller Anfallstypen pro 28 Tage von Baseline bis zum Ende der Evaluationsphase - Anfallsfreiheitsrate in der Evaluationsphase - Anteil anfallsfreier Tage in der Evaluationsphase <p>Pharmakokinetik: Bewertungen zur Pharmakokinetik sind im Interimsreport nicht enthalten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Sicherheits-Labortests • Plasmakonzentration von Brivaracetam und Phenytoin (sofern zutreffend) • EKG • Physische (einschließlich Tanner-Skala, falls anwendbar – abhängig vom Entwicklungsstand des Patienten) und neurologische Untersuchungen • Psychiatrischer und mentaler Status • Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur) • Körpergewicht und Größe • Beurteilung zur Selbstmordneigung <p>Weitere Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung zu Baseline im Achenbach CBCL-Score: Der Achenbach CBCL 1½-5 für Kinder im Alter zwischen 1,5 und 5 Jahren und der Achenbach CBCL 6-18 für Kinder, die mindestens 6 Jahre alt sind (Alter bei Beginn der Medikation in N01266 oder der vorherigen Studie). • Veränderung zu Baseline im BRIEF[®]-P/BRIEF[®]-Score für Patienten im Alter ≥2 Jahre (Alter bei Beginn der Medikation in N01266 oder der vorherigen Studie). • Bei LTFU-Patienten aus englischsprachigen und solchen Ländern, in denen eine validierte Übersetzung verfügbar ist: Veränderung zu Baseline in den Bayley-III-Skalen für Patienten jünger als 18 Monate bei Beginn der Medikation in der vorherigen Studie. • Veränderung zu Baseline im PedsQL[™] bei Patienten im Alter ≥2 Jahren.
7	Fallzahlbestimmung	<p>Für diese Studie wurde keine formale Berechnung der Fallzahl durchgeführt. Ursprünglich hätten möglicherweise bis zu 500 Patienten der Studie beitreten können. Die ursprüngliche Zahl basierte auf der Annahme, dass 90% der Patienten, die eine vorherige Studie mit Brivaracetam verbunden mit Epilepsie abgeschlossen haben, in diese Studie überwechseln werden. Mit Protokoll-Amendment 3 wurde die Aufnahme erweitert, sodass bis zu 100 weitere DE-Patienten (≥4 Jahre bis <17 Jahre) mit fokalen epileptischen Anfällen eingeschlossen werden können. Mit Protokoll-Amendment 4 wurde die Anzahl der DE-Patienten auf mindestens 100</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erhöht, sodass eine Aufnahme von insgesamt etwa 600 Patienten geplant war.
8	Zuordnungsmethode	Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten in die Kohorten vor.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene einarmige Studie. Somit war eine Verblindung für diese Studie nicht notwendig.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden	<p>Die Studie N01266 ist eine zum Zeitpunkt der Dossiererstellung andauernde Studie. Der Datenschnitt für die Interimsanalyse war der 31. August 2016. Daten, die nach diesem Datum bis zum 15. März 2017 hinzukamen, wurden in den Auswertungen zu Modul 4 berücksichtigt. Bewertungen zur Wirksamkeit und zur Pharmakokinetik sind in der Interimsanalyse nicht enthalten, aber werden im finalen klinischen Studienbericht dargestellt.</p> <p>Deskriptive Statistiken sind dargestellt, um einen Überblick über die Ergebnisse der Studie zu schaffen. Für kategoriale Variablen ist die (prozentuale) Anzahl der Patienten in jeder Kategorie aufgeführt. Der Nenner der prozentualen Anteile basiert auf der Anzahl der Patienten, die angemessen für die jeweilige Analyse sind. Für kontinuierliche Variablen enthalten die deskriptiven Statistiken den Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Alle Zusammenfassungen sind deskriptiv; es sind keine statistischen Hypothesentests geplant.</p> <p>Baseline-Werte für Laborparameter, Vitalzeichen, Körpergewicht und EKG basieren auf der letzten nicht fehlenden Messung vor oder an dem Tag der ersten Verabreichung von Brivaracetam.</p> <p>Die Baseline der Verträglichkeitsendpunkte für die Langzeit-<i>follow-up</i>-Patienten erfolgte zum Zeitpunkt der letzten Gabe von Brivaracetam in der Studie N01263 bzw. für die direkt eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der ersten Gabe von Brivaracetam in der Studie N01266.</p> <p>Zwei Analysesets wurden in dieser Studie definiert. Das <i>Safety Set</i> (SS) enthält alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle <i>Safety</i>-Analysen wurden auf dem <i>Safety Set</i> durchgeführt. Das Full-Analysis-Set (FAS) enthält alle Patienten des <i>Safety Set</i>, die mindestens ein post-Baseline DRC oder EEG hatten. Die Analyse der Anfälle erfolgte auf dem FAS.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 5. Juli 2011 Studienende (letzte Visite des letzten Patienten): Zum Zeitpunkt des Interim-Studienberichts lief die Studie noch. Der Datenschnitt für die Interimsanalyse war der 31. August 2016.
<p>Abkürzung: AED - Antikonvulsivum; ALT - Alaninaminotransferase; ALP - alkalische Phosphatase; AST - Aspartataminotransferase; EEG - Elektroenzephalogramm; EKG - Elektrokardiogramm; FBM - Felbamat; GGT - Gamma-Glutamyltransferase; IEC - <i>Independent Ethics Committee</i>; ILAE- <i>International League Against Epilepsy</i>; IRB - <i>Institutional Review Board</i>; KG - Körpergewicht; RSE - Relativer Standardfehler; SGOT - Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT - Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase</p> <p>a: TREND Statement www.cdc.gov/trendstatement</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

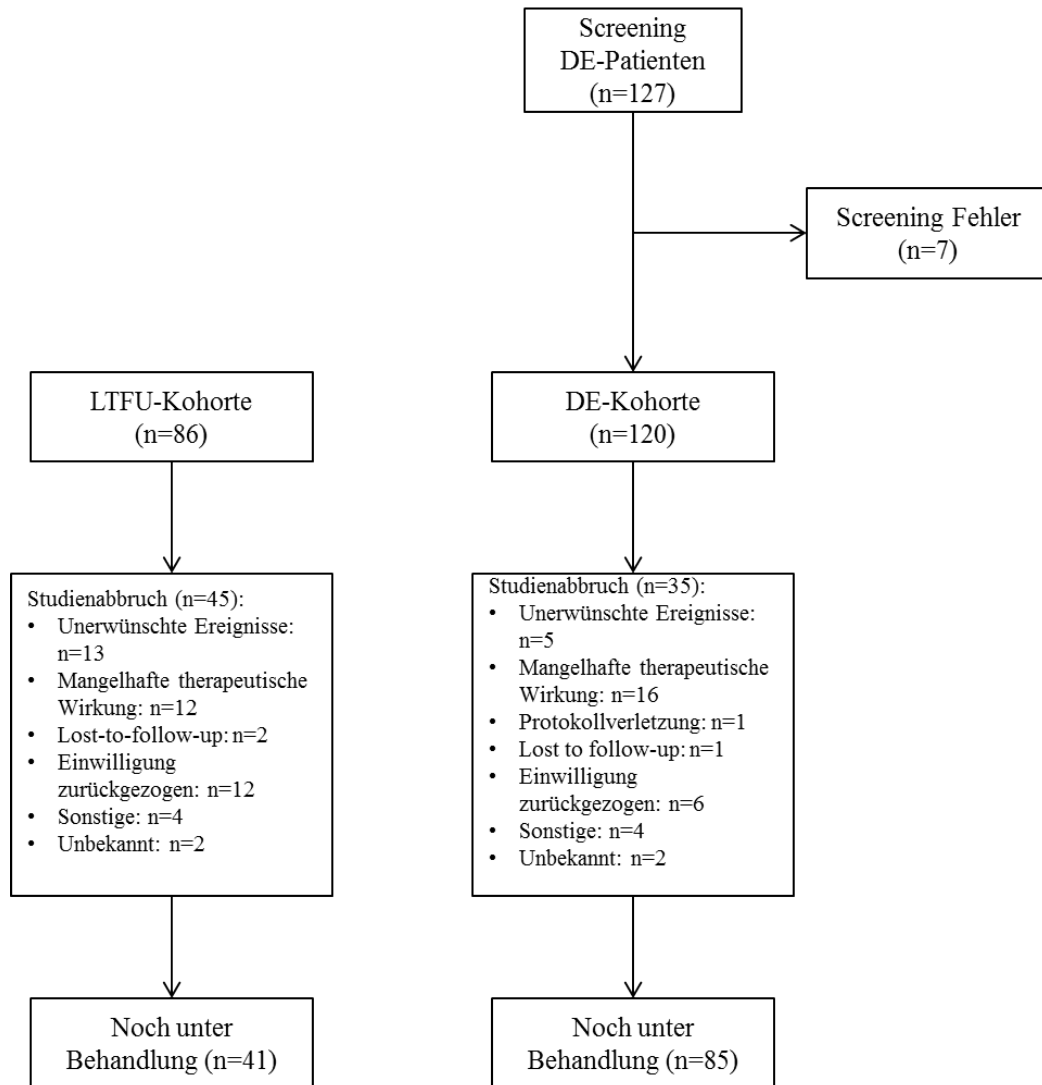


Abbildung 8: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie N01266

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.

Bei einarmigen Studien wird im Allgemeinen von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Daher wird auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Aufgrund der vorliegenden Studienlage werden auch die Ergebnisse relevanter Studien oder Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial im Dossier dargestellt. Auf eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird jedoch verzichtet.

Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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 neinAngaben 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:
