

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Perampanel (Fycompa®)

Eisai GmbH

Modul 4 C

Perampanel als Zusatztherapie bei

- fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung
bei Patienten ab 4 Jahren.*
- primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten
ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).*

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	16
Abkürzungsverzeichnis	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	21
4.2 Methodik	28
4.2.1 Fragestellung	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	33
4.2.3 Informationsbeschaffung	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	42
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	46
4.2.5.3 Meta-Analysen	65
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	67
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	67
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	73
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	76
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	77
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	82
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	82
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	83
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	87
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	89

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	90
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	90
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	90
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	90
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	91
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	91
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	94
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	94
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	94
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	94
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	95
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	96
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	96
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	97
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	98
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	98
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	98
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	103
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	115
4.3.2.3.3.1	Endpunkte zur Wirksamkeit von Perampanel - Weitere Untersuchungen	117
4.3.2.3.3.2	Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Perampanel - Weitere Untersuchungen	173
4.3.2.3.3.3	Endpunkte zur altersgemäßen mentalen, psychischen und emotionalen Entwicklung des Patienten unter Perampanel - Weitere Untersuchungen	179
4.3.2.3.3.4	Endpunkte zur Verträglichkeit von Perampanel - Weitere Untersuchungen	211
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	229
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	230
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	230
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	230
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	236
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	240
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	241
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	241
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	241
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	241
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	242
4.6	Referenzliste.....	243

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	252
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	259
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	262
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	263
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	335
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	361
Anhang 4-G : Weitere Daten.....	375

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen – Teilpopulation C1 (POS).....	22
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen – Teilpopulation C2 (PGTC).....	23
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel bei pädiatrischen Patienten als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)	24
Tabelle 4-4: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen – Teilpopulation C1 (POS).....	34
Tabelle 4-5: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen – Teilpopulation C2 (PGTC).....	35
Tabelle 4-6: Demografische und Baseline-Patientencharakteristika der Studien 232 und 311.....	47
Tabelle 4-7: Patientenrelevante therapeutische Effekte und korrespondierende Endpunkte in den Studien bei Patienten im Alter von 4 bis einschließlich 11 Jahren mit fokalen (partiellen) Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung mit Epilepsie (Teilpopulation C1).....	49
Tabelle 4-8: Patientenrelevante therapeutische Effekte und korrespondierende Endpunkte in den Studien bei Patienten im Alter von 7 bis einschließlich 11 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Teilpopulation C2)	51
Tabelle 4-9: A priori geplante Subgruppenanalysen der Studien 232 und 311	68
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	85
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4 -23: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	88
Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	89
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	91
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	91
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	92
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	92
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	93
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	95
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	96
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	96
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	97
Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel	99
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel.....	102
Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	102
Tabelle 4-37: Studienpool mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien.....	104
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C1 (POS)	106
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C2 (PGTC).....	108

Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C1 (POS)	115
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C2 (PGTC)	116
Tabelle 4-44: Operationalisierung für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-46: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Anfälle gesamt" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-49: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Anfälle gesamt" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-52: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Anfälle gesamt" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-55: Operationalisierung für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Fokale Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Fokale Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-57: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Fokale Anfälle gesamt" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-60: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Fokale Anfälle gesamt" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-63: Operationalisierung für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Komplex-fokale Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Komplex-fokale Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-65: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Komplex-fokale Anfälle gesamt" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Komplex-fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Komplex-fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-68: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Komplex-fokale Anfälle gesamt" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Komplex-fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Komplex-fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133

Tabelle 4-71: Operationalisierung für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-73: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	137
Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	137
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-76: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	138
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	139
Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	139
Tabelle 4-79: Operationalisierung für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-81: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	143
Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	143
Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144

Tabelle 4-84: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-87: Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-88: Ergebnisse für die Anfallsfreiheit von "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Anfallsfreiheit von "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-90: Ergebnisse für die Anfallsfreiheit von "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-91: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-93: Ergebnisse für die Anfallsfreiheit von "Fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-94: Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-96: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Komplex-fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Komplex-fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Komplex-fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-101: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen	159
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-104: Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-106: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Anfallsfreiheit "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-110: Operationalisierung des Endpunkts „Klinischer Gesamteindruck der Veränderungen am Ende der Behandlung“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinischer Gesamteindruck der Veränderungen am Ende der Behandlung“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-112: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "CGI-I bei Behandlungsende (Woche 23)" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-113: Ergebnisse für die Responder-Rate für "CGI-I Response bei Behandlungsende (Woche 23)" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-114: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "CGI-I bei Behandlungsende (Woche 23)" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-115: Ergebnisse für die Responder-Rate für "CGI-I Response bei Behandlungsende (Woche 23)" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-116: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "CGI-I bei Behandlungsende (Woche 11)" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-117: Ergebnisse für die Responder-Rate für "CGI-I Response bei Behandlungsende (Woche 11)" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-118: Operationalisierung von EQ-5D-Y VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-Y VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-120: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "EQ-5D-Y VAS" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-121: Ergebnisse für die Veränderung der "EQ-5D-Y VAS“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert zu Visite 9 (Woche 23) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA.....	175
Tabelle 4-122: Ergebnisse für die Responder-Rate für "EQ-5D-Y VAS" (definiert über eine MID von 7 mm) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-123: Ergebnisse für die Responder-Rate für "EQ-5D-Y VAS" (definiert über eine MID von 10 mm) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-124: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "EQ-5D-Y VAS" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-125: Ergebnisse für die Veränderung der "EQ-5D-Y VAS“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert zu Visite 9 (Woche 23) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA.....	177
Tabelle 4-126: Ergebnisse für die Responder-Rate für "EQ-5D-Y VAS" (definiert über eine MID von 7 mm) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178

Tabelle 4-127: Ergebnisse für die Responder-Rate für "EQ-5D-Y VAS" (definiert über eine MID von 10 mm) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-128: Operationalisierung des Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-130: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "ABNAS" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-131: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "ABNAS, Veränderung zu Baseline" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA	181
Tabelle 4-132: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "ABNAS" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-133: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "ABNAS, Veränderung zu Baseline" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA	183
Tabelle 4-134: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "ABNAS" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-135: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "ABNAS, Veränderung zu Baseline" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA	184
Tabelle 4-136: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "ABNAS" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-137: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "ABNAS, Veränderung zu Baseline" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA	186
Tabelle 4-138: Operationalisierung von Lafayette Grooved Pegboard Test – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Lafayette Grooved Pegboard Test – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-140: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für bis zu Achtjährige" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-141: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für bis zu Achtjährige" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA	189
Tabelle 4-142: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für bis zu Achtjährige" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190

Tabelle 4-143: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für bis zu Achtjährige" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA	191
Tabelle 4-144: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-145: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA	194
Tabelle 4-146: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-147: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA	196
Tabelle 4-148: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-149: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA	199
Tabelle 4-150: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-151: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA	201
Tabelle 4-152: Operationalisierung von Child Behavior Check List (CBCL 1.5/5) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Child Behavior Check List (1.5/5) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-154: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "CBCL (1.5/5)" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-155: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des "CBCL (1.5/5)" zwischen dem Basiswert und dem Wert bei Studienende aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA	204
Tabelle 4-156: Operationalisierung von Child Behavior Check List (CBCL 6/18) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Child Behavior Check List (6/18) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-158: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "CBCL (6/18)" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206

Tabelle 4-159: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des "CBCL (6/18)" zwischen dem Basiswert und dem Wert bei Studienende aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA	208
Tabelle 4-160: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "CBCL (6/18)" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-161: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des "CBCL (6/18)" zwischen dem Basiswert und dem Wert bei Studienende aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA	210
Tabelle 4-162: Operationalisierung von Verträglichkeit, übergeordnete Kategorien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-163: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit, übergeordnete Kategorien“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt "Verträglichkeit, übergeordnete Kategorien" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-165: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt "Verträglichkeit, übergeordnete Kategorien" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-167: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt "Verträglichkeit, übergeordnete Kategorien" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-169: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	217
Tabelle 4-170: Operationalisierung von Verträglichkeit nach SOC und PT – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-171: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-172: Ergebnisse für die Endpunkte "Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-173: Ergebnisse für die Endpunkte "Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	221
Tabelle 4-174: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222
Tabelle 4-175: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223
Tabelle 4-176: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223

Tabelle 4-177: Ergebnisse für die Endpunkte "Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-178: Ergebnisse für die Endpunkte "Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-179: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-180: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Tabelle 4-181: Ergebnisse für die Endpunkte "Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-182: Ergebnisse für die Endpunkte "Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-183: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-184: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	228
Tabelle 4-185: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle 4-186: Liste der eingeschlossenen Studien	230
Tabelle 4-187: Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)	237
Tabelle 4-188: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	241
Tabelle 4-189: (Anhang) Studiendesign und -methodik für Studie 311	336
Tabelle 4-190: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 232	349
Tabelle 4-191 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 311	362
Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 232	365

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Clinical Global Impression Scale – Severity	56
Abbildung 2: Clinical Global Impression Scale – Improvement	57
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Perampanel.....	76
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	87
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Abbildung 7: Flow Chart Studie 311	348
Abbildung 8: Flow Chart Studie 232	360

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABNAS	Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule
AED	Antiepileptic Drug (Antiepileptikum)
AEDs	Antiepileptic drugs (Antiepileptika)
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)
ANCOVA	Kovarianzanalyse
APA	American Psychiatric Association
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body-Mass-Index
CBCL	Child Behavior Check List
CGI	Clinical Global Impression
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression- Severity
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSM-IV	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen; vierte Edition
EG	Europäische Gemeinschaft
EIAED	Enzyminducing antiepileptic drug (enzyminduzierendes Antiepileptikum)
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D-Y	EuroQoL-5 Dimensions-Youth
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ILAE	International League Against Epilepsy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LGPT	Lafayette Grooved Pegboard Test
LOCF	Last Observation Carried Forward
LSMean	Least-Squares Mean
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCGC	National Clinical Guideline Centre
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PGTC	Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures (Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle)
PK	Pharmakokinetik
POS	Partial Onset Seizures (Fokale Anfälle)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyesplan)
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGTC	Secondary Generalized Tonic-Clonic Seizures (Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy (Plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie)

Abkürzung	Bedeutung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
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

Wie ist die Evidenz von Perampanel bei pädiatrischen Patienten als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) gegenüber der im Anwendungsgebiet (AWG) eingesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der patientenrelevanten Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit zu bewerten?

Datenquellen

Die Zulassungsstudien 232 und 311 entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe IV, da beide Studien nicht vergleichend sind (G-BA 2020). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene für die Zulassungsstudien 232 und 311 entfällt, da es sich um einarmige Studien handelt. In den Studienunterlagen beider Studien finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im jeweiligen statistischen Analyseplan (SAP) definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert. Auch hinsichtlich der weiteren Endpunkte kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder – wie bei den Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit – gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden.

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung lagen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vor. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Zulassungsstudien für Perampanel im AWG als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) ist ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator nicht möglich.

Die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt daher die Ergebnisse für Perampanel bei pädiatrischen Patienten als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE), die zur Zulassung von Perampanel im AWG führten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen – Teilpopulation C1 (POS)

Teilpopulation C1 (POS)				
Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	▪ Pädiatrische Patienten im Alter von 4 bis einschließlich 11 Jahren mit fokalen (partiellen) Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung mit Epilepsie	A1	▪ Patienten unter 4 Jahren mit Epilepsie ▪ Patienten ≥ 12 Jahre mit Epilepsie ▪ Patienten, für die zu Baseline keine fokalen (partiellen) Anfälle oder für die vorwiegend keine fokalen (partiellen) Anfälle dokumentiert sind
Intervention	E2	▪ Perampanel ▪ Brivaracetam, Eslicarbazepinacetat, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Zonisamid; oral ▪ Intervention innerhalb des deutschen Zulassungstatus	A2	▪ Behandlung mit einem anderen Wirkstoff ▪ Behandlung mit einer in Deutschland nicht zugelassenen Formulierung und/oder Dosierung
Vergleichstherapie	E3	▪ Nicht relevant	A3	▪ Nicht relevant
Patientenrelevante Endpunkte	E4	▪ Mindestens einer der gelisteten Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2	A4	▪ Andere Endpunkte als in E4 ▪ Punktschätzer nicht vorhanden ▪ Streumaße nicht vorhanden (bei kontinuierlichen Endpunkten)
Studientypen	E5	▪ RCT, einarmige Studien	A5	▪ Andere Studien als RCT oder einarmige klinische Studien, wie z. B. Fallberichte, Fallserien ▪ Tierexperimentelle Studien
Sprache	E6	▪ Englisch oder Deutsch	A6	▪ Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E7	▪ Vollpublikation zu RCT oder einarmigen klinischen Studien	A7	▪ Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen ▪ Keine Vollpublikation verfügbar
Studienstatus	E8	▪ Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A8	▪ Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

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

Tabelle 4-2: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen – Teilpopulation C2 (PGTC)

Teilpopulation C2 (PGTC)					
Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		
Population	E1	▪ Pädiatrische Patienten im Alter von 7 bis einschließlich 11 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie (IGE)	A1	▪ Patienten unter 7 Jahren mit Epilepsie ▪ Patienten ≥ 12 Jahre mit Epilepsie ▪ Patienten, für die zu Baseline keine primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle oder für die vorwiegend keine primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie dokumentiert sind	
Intervention	E2	▪ Perampanel ▪ Lamotrigin oder Topiramat; oral ▪ Intervention innerhalb des deutschen Zulassungsstatus	A2	▪ Behandlung mit einem anderen Wirkstoff als Lamotrigin oder Topiramat ▪ Behandlung mit einer in Deutschland nicht zugelassenen Formulierung und/oder Dosierung	
Vergleichstherapie	E3	▪ Nicht relevant	A3	▪ Nicht relevant	
Patientenrelevante Endpunkte	E4	▪ Mindestens einer der gelisteten Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2	A4	▪ Andere Endpunkte als in E4 ▪ Punktschätzer nicht vorhanden ▪ Streumaße nicht vorhanden (bei kontinuierlichen Endpunkten)	
Studientypen	E5	▪ RCT, einarmige klinische Studien	A5	▪ Andere Studien als RCT oder einarmige klinische Studien, wie z. B. Fallberichte, Fallserien ▪ Tierexperimentelle Studien	
Sprache	E6	▪ Englisch oder Deutsch	A6	▪ Andere Sprachen als Englisch oder Deutsch	
Publikationstyp	E7	▪ Vollpublikation zu RCT oder einarmigen klinischen Studien	A7	▪ Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen ▪ Keine Vollpublikation verfügbar	
Studienstatus	E8	▪ Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A8	▪ Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen	

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogen Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Da das AWG von Perampanel in zwei distinkte Teilpopulationen aufgeteilt wurde, werden die beiden Teilpopulationen C1 und C2 getrennt voneinander betrachtet. Das Vorgehen in beiden Teilpopulationen ist jedoch identisch.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudien 232 und 311 lassen sich wie folgt für die Teilpopulationen C1 (POS) und C2 (PGTC) zusammenfassen.

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel bei pädiatrischen Patienten als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)

Endpunktkategorie* Endpunkt*	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation C1 (POS)	
Morbidität	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit UE Endpunkte Endpunkte zur Entwicklung pädiatrischer Patienten (ABNAS, LGPT, CBCL)	Kein geringerer oder größerer Schaden Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Teilpopulation C2 (PGTC)	
Morbidität	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit UE Endpunkte Endpunkte zur Entwicklung pädiatrischer Patienten (ABNAS, LGPT, CBCL)	Kein geringerer oder größerer Schaden Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
*Die Zusammenfassung basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien 311 und 232, wobei nicht alle Endpunkte in beiden Studien 311 und 232 für beide Teilpopulationen C1 (POS) und C2 (PGTC) erhoben wurden bzw. bewertbar waren.	

Morbidität

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

In Studie 311 konnte bei 44,3 % der pädiatrischen Patienten eine Verbesserung der Anfallshäufigkeit zu Baseline um mindestens 50 % hinsichtlich jeglicher Anfälle erreicht werden. Auch hinsichtlich fokaler Anfälle zu Baseline und komplex-fokaler Anfälle konnten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 311 bei 46,6 % und 41,2 % der pädiatrischen Patienten eine Anfallsreduktion der jeweiligen Anfälle zu Baseline um mindestens 50 % erreicht werden. Bei den besonders belastenden sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten 64,8 % der Patienten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 311 eine Reduktion der Anfälle zu Baseline um mindestens 50 %. Die Ergebnisse der Phase II-Studie 232 zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit. In Studie 232 erreichten 66,7 % der Patienten eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von jeglichen Anfällen um mindestens 50 %. Bei fokalen Anfällen zu Baseline erreichten 70,0 % der Patienten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 232 eine Reduktion um mindestens 50 % und bei komplex-fokalen Anfällen zu Baseline erreichten 64,0 % der Patienten eine Reduktion um mindestens 50 %. Bei den besonders belastenden sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten 81,2 % der Patienten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 232 eine Reduktion der Anfälle zu Baseline um mindestens 50 %.

Diese sehr hohe Wirksamkeit bei tonisch-klonischen Anfällen konnte auch bei Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in Teilpopulation C2 (PGTC) nachgewiesen werden. In Studie 311 erreichten 62,3 % der Patienten in Teilpopulation C2 (PGTC) eine Reduktion der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle zu Baseline um mindestens 50 %. Eine Reduktion jeglicher Anfälle zu Baseline um mindestens 50 % erreichten in Teilpopulation C2 40,0 % der Patienten.

Des Weiteren stellt völlige Anfallsfreiheit ein herausragendes Therapieziel dar und ist das übergeordnete Behandlungsziel der Epilepsie. In Studie 311 erreichten in Teilpopulation C1 (POS) 10,7 % der pädiatrischen Patienten und in Teilpopulation C2 (PGTC) 16,0 % der Patienten Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen. In Studie 232 erreichten in Teilpopulation C1 (POS) mit 23,3 % der pädiatrischen Patienten fast ein Viertel aller Patienten Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen.

Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten in Teilpopulation C1 (POS) 11,5 % der Patienten, 15,5 % der Patienten erreichten Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen. Bei den besonders belastenden sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten 18,5 % der Patienten in Teilpopulation C1 der Studie 311 Anfallsfreiheit. In Studie 232 erreichten in Teilpopulation C1 (POS) 26,7 % der Patienten Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen, 40,0 % der Patienten Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen und 62,5 % der Patienten Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

In Teilpopulation C2 (PGTC) erreichten mit 52,6 % über die Hälfte aller pädiatrischen Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zu Baseline Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

Diese deutliche Verbesserung des Anfallsgeschehens, gemessen über die Reduktion der Anfälle zu Baseline als auch über den Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, sowohl in Teilpopulation C1 (POS) und in Teilpopulation C2 (PGTC), spiegelt sich auch in der klinischen Beurteilung des Patienten anhand der Clinical Global Impression (CGI)-Skalen wider. In Teilpopulation C1 (POS) erreichten 42,2 % der Patienten in Studie 311 und 67,7 % der Patienten in Studie 232 eine deutliche oder sehr deutliche Verbesserung ihrer Beurteilung der Erkrankung zu Studienbeginn. In Teilpopulation C2 (PGTC) erreichten in Studie 311 17,4 % der Patienten eine deutliche oder sehr deutliche Verbesserung ihrer Beurteilung der Erkrankung anhand der CGI-Skalen zu Studienbeginn.

Dementsprechend ergibt sich für die Wirksamkeit von Perampanel hinsichtlich der Reduktion von Anfällen zu Baseline, des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten und der klinischen Beurteilung der Patienten anhand der CGI-Skalen eine patientenrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der pädiatrischen Patienten wurde in Studie 311 anhand des EuroQol-5 Dimensions-Youth (EQ-5D-Y) erhoben. Für Teilpopulation C1 (POS) sind die Ergebnisse nicht bewertbar, da der Fragebogen nicht in allen Altersgruppen eingesetzt werden kann. In Teilpopulation C2 (PGTC), deren Altersgruppe vollständig durch den EQ-5D-Y abgedeckt wird, erreichten 45,8 % der Patienten eine patientenrelevante Verbesserung um mindestens 7 mm auf der Visual Analogue Scale (VAS). Dementsprechend ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine patientenrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ergaben für die Kategorien schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte

Ereignisse (UE) und UE, die zum Therapieabbruch führten, weder einen geringeren noch größeren Schaden für Perampanel bei als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE). Die UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT), die bei mindestens 10 % der pädiatrischen Patienten in den Studien 232 und 311 aufgetreten sind, entsprechen den erwarteten und für den Wirkstoff Perampanel bekannten UE. Unter den SUE und schweren UE gibt es kein PT, das bei mindestens 5 % der pädiatrischen Patienten aufgetreten ist.

Darüber hinaus wurde in Studie 311 überprüft, ob Perampanel einen Einfluss auf die körperliche, geistige oder emotionale Entwicklung des pädiatrischen Patienten hat. Zu diesem Zwecke wurden neben der Überprüfung der altersgemäßen Entwicklung von Körpergröße und Gewicht auch die Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule (ABNAS), der Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) und die Child Behavior Check List (CBCL) angewendet. Bei der überwiegenden Mehrheit der Items konnte keine Beeinträchtigung der Entwicklung in irgendeinem Aspekt zu Studienende festgestellt werden. Für die meisten AEDs gibt es keine entsprechenden Daten, sodass für diese eine Beeinträchtigung der Entwicklung nicht ausgeschlossen werden kann.

Dementsprechend ergibt sich für die Verträglichkeit von Perampanel hinsichtlich des Auftretens von UE, SUE, schweren UE und UE, die zu einem Therapieabbruch führten, kein Hinweis auf einen größeren Schaden oder Nutzen. Das Fehlen einer Beeinträchtigung der altersgemäßen Entwicklung durch Perampanel entspricht einem patientenrelevanten Vorteil der Behandlung mit Perampanel und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV einem Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) ergibt sich ein Zusatznutzen aufgrund der patientenrelevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit bis hin zur Anfallsfreiheit und der altersgemäßen Entwicklung gemessen über den ABNAS, den LGPT und die CBCL, ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen schmälert.

Auf Grundlage dieser Bewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel bei pädiatrischen Patienten als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Wie ist die Evidenz von Perampanel bei pädiatrischen Patienten als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) gegenüber der im AWG eingesetzten ZVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der patientenrelevanten Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit zu bewerten?

Zulassungstext von Perampanel

Perampanel (Fycompa®) wurde am 23.07.2012 zentral durch die EMA als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie zugelassen. Die Einführung in Deutschland erfolgte am 15.09.2012.

Am 22.06.2015 erfolgte die Zulassung durch die EMA für ein weiteres AWG von Perampanel (Fycompa®) als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

In der Niederschrift des G-BA vom 31.07.2019 zum Beratungsgespräch vom 27.06.2019 im Zusammenhang mit der von Eisai bei der EMA am 12.02.2019 beantragten Zulassungserweiterung (Type-II-Variation) für Perampanel (Fycompa®) bei pädiatrischen Patienten in den beiden zugelassenen AWG, stellte der G-BA fest, dass für die bereits zugelassenen Anwendungsgebiete „Beschlüsse zu Perampanel (06.11.2014 (fokale Epilepsie) und 17.05.2018 (generalisierte Epilepsie))“ vorliegen und sich diese auf Patienten ab 12 Jahren beziehen (Vorgangsnummern 2014-05-15-D-106 und 2017-12-01-D-325).

Desweiteren stellte der G-BA fest, dass eine Nutzenbewertung für das neue, bisher nicht bewertete AWG durchgeführt wird und demzufolge die Darstellung der Patientenpopulation der pädiatrischen Patienten zum Nachweis des Zusatznutzens ausreichend ist (G-BA 2019a, 2019b).

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) formulierte im Rahmen der Indikationserweiterung für die pädiatrische Population im Interesse einer einfacheren und besseren Lesbarkeit die Angaben unter „4.1. Anwendungsgebiete“ der Fachinformationen wie folgt (Eisai GmbH 2020a, 2020b):

„Fycompa (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei

- fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren.
- primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).“ (Eisai GmbH 2020a, 2020b).

Entsprechend bezieht sich das vorliegende Dossier mit der Kodierung C ausschließlich auf die Indikationserweiterung für pädiatrische Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung und pädiatrische Patienten im Alter von 7 bis 11 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).

Dies wird durchgängig in den Modulen 1 C, 2 C, 3 C und 4 C bei der Angabe des AWG und der Patientenpopulation so berücksichtigt.

Für das Anwendungsgebiet stehen zwei Verabreichungsformen zur Verfügung: Filmtabletten und Suspension (Eisai GmbH 2020a, 2020b). Im weiteren Dokument wird zur besseren Lesbarkeit nur die Fachinformation der Filmtabletten zitiert, wenn sich der Inhalt des zitierten Abschnitts nicht unterscheidet (Eisai GmbH 2020a).

Patientenpopulation

Im vorliegenden Nutzendossier erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens ausschließlich für die bisher noch nicht durch den G-BA bewertete Population der Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren, die eine medikamentöse Zusatztherapie zur Behandlung ihrer fokalen Anfälle (POS) mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung und der Patienten im Alter von 7 bis 11 Jahren, die

eine medikamentöse Zusatztherapie zur Behandlung ihrer primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle (PGTC), die im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie (IGE) auftreten, erhalten.

Intervention

Die zu untersuchende Intervention ist Perampanel, der erste und bisher einzige für die Epilepsitherapie zugelassene selektive, nicht-kompetitive α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)-Rezeptor-Antagonist, indiziert als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) (Eisai GmbH 2020a).

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

Vergleichstherapie

Der Nachweis des medizinischen Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren wird durch die Darstellung der Zulassungsstudien 232 und 311 erbracht. Für den Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT liegen keine geeigneten Daten aus direkten oder adjustierten indirekten Vergleichen vor. Die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt daher die Ergebnisse für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren, die zur Zulassung von Perampanel im AWG führten.

Der Nachweis des medizinischen Nutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) wird durch die Darstellung der Zulassungsstudien 232 und 311 erbracht. Für den Nachweis des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT liegen keine geeigneten Daten aus direkten oder adjustierten indirekten Vergleichen vor. Die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt daher die Ergebnisse für Perampanel als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE), die zur Zulassung von Perampanel im AWG führten.

Für pädiatrische Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung leiden und für pädiatrische Patienten im Alter von 7 bis 11 Jahren, die an primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie (IGE) leiden, sind – wie in Modul 3.1 dargestellt – unterschiedliche

AEDs zur Behandlung zugelassen. Daher wird das zu bewertende AWG im weiteren Modul 4 C in die Teilpopulationen C1 und C2 unterteilt:

Teilpopulation C1: Als ZVT für den Wirkstoff Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 4 bis 11 Jahren mit Epilepsie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe bestimmt:

Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid, Brivaracetam.

Wie in Modul 3.1.2 ausführlich begründet, teilt Eisai die Rationale des G-BA für die Bestimmung von Valproinsäure als ZVT nicht. Valproinsäure kann nach Ansicht von Eisai aufgrund der dem Wirkstoff innewohnenden Teratogenität, der Hepatotoxizität sowie dem Risiko metabolische und hormonelle Störungen auszulösen und darüber hinaus dem Fehlen einer modernen Evidenzbasis anhand von Endpunktstudien im AWG nicht als Therapieoption im Sinne der ZVT-Bestimmung verstanden werden.

Zur besseren Lesbarkeit wird im weiteren Verlauf das AWG für Teilpopulation C1 „Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren“ verkürzt. Wo immer es angemessen ist, z. B. in Tabellenüberschriften, wird die gekürzte Darstellung „Teilpopulation C1 (POS)“ verwendet.

Teilpopulation C2: Für das angegebene AWG als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) wurde vom G-BA als die ZVT eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe bestimmt:

Lamotrigin, Topiramat, Valproinsäure und Clobazam.

Anmerkung: Die G-BA Beratung bezieht sich auf Perampanel als Zusatztherapie primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. Die nachträgliche Einschränkung der Zulassung von Perampanel in dieser Teilpopulation der Zulassungserweiterung auf die Altersgruppe von 7 bis 11 Jahren führt nach Ansicht von Eisai unter Berücksichtigung der Ausführungen des G-BA in der finalen Niederschrift zu einer solchen Einschränkung zu keiner abweichenden ZVT.

Wie bereits für Teilpopulation C1 ausgeführt, ist Valproinsäure für die Therapie pädiatrischer Patienten im Alter zwischen 2 und 11 Jahren aus den genannten Gründen nicht als Therapieoption im Sinne der ZVT-Bestimmung zu verstehen. Wie in Modul 3.1.2 ausführlich begründet, teilt Eisai die Rationale des G-BA für die Bestimmung von Clobazam als ZVT

ebenfalls nicht. Für Clobazam ist keinerlei aktuell relevante Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) im AWG von Perampanel verfügbar. Es fehlt somit die Evidenzbasis anhand von Endpunktstudien im AWG. Außerdem ist das Risiko der Abhängigkeitsentwicklung auch bei therapeutischer Dosierung so weit einschränkend, dass Clobazam nicht als gleichrangige Therapieoption im Sinne der ZVT gesehen werden kann (Eisai GmbH 2019a).

Zur besseren Lesbarkeit wird im weiteren Verlauf das AWG für Teilpopulation C2 „Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)“ verkürzt. Wo immer es angemessen ist, z.B. in Tabellenüberschriften, wird die gekürzte Darstellung „Teilpopulation C2 (PGTC)“ verwendet.

Endpunkte und Studientypen

Nutzen und Zusatznutzen von Perampanel werden hinsichtlich therapeutischer Effekte gemäß dem Fünften Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA durch geeignete patientenrelevante Endpunkte der Kategorien „Verbesserung des Gesundheitszustands“, „Verkürzung der Krankheitsdauer“, „Verlängerung des Überlebens“, „Verbesserung der Lebensqualität“ oder „Verringerung von Nebenwirkungen“ auf Basis von klinischen, methodisch hochwertigen und zulassungsrelevanten Studien bei pädiatrischen Patienten untersucht.

Da es sich um eine rein pädiatrische Indikationserweiterung für Patienten im Alter zwischen vier und 11 Jahren, bzw. im Alter zwischen sieben und 11 Jahren handelt, sind die beiden einarmigen Zulassungsstudien 232 und 311 als methodisch hochwertige Evidenz im Anwendungsgebiet anzusehen, auch wenn im Regelfall einarmige Studien nur eingeschränkt zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind. Diese Einschätzung beruht im Wesentlichen auf den besonderen Anforderungen an die Entwicklung von Arzneimitteln zur Anwendung in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe. In Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 12.12.2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Versorgung (EWG) Nr. 1768/92 der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 geht aus Absatz (4) hervor, dass die Entwicklung und die Zugänglichkeit von Arzneimitteln zur Verwendung bei der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zu erleichtern ist. Dabei ist zu gewährleisten, dass die zur Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe verwendeten Arzneimittel im Rahmen ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Forschungsarbeit entwickelt und eigens für die pädiatrische Verwendung genehmigt werden, sowie die über die Verwendung von Arzneimitteln bei den verschiedenen pädiatrischen Bevölkerungsgruppen verfügbaren Informationen verbessert werden (EU 2006). Diese Ziele treffen auf die Zulassungsstudien von Perampanel in der pädiatrischen Population zu. Es liegen zwei eigens in der pädiatrischen Population durchgeführte Studien vor, die auch Endpunkte beinhalten, wie die Instrumente und Untersuchungen zur altersgemäßen mentalen und körperlichen Entwicklung der Patienten, die ausschließlich für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe Informationen zur Verfügung stellen. Das Studiendesign soll gemäß

Absatz 4 so gewählt werden, dass diese Ziele verwirklicht werden, ohne die pädiatrische Bevölkerungsgruppe unnötigen klinischen Prüfungen zu unterziehen (EU 2006).

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die Kriterien der nachfolgenden Tabellen erfüllen.

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

Tabelle 4-4: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen – Teilpopulation C1 (POS)

Teilpopulation C1 (POS)				
Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	▪ Pädiatrische Patienten im Alter von 4 bis einschließlich 11 Jahren mit fokalen (partiellen) Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung mit Epilepsie	A1	▪ Patienten unter 4 Jahren mit Epilepsie ▪ Patienten ≥ 12 Jahre mit Epilepsie ▪ Patienten, für die zu Baseline keine fokalen (partiellen) Anfälle oder für die vorwiegend keine fokalen (partiellen) Anfälle dokumentiert sind
Intervention	E2	▪ Perampanel ▪ Brivaracetam, Eslicarbazepinacetat, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Zonisamid; oral ▪ Intervention innerhalb des deutschen Zulassungsstatus	A2	▪ Behandlung mit einem anderen Wirkstoff ▪ Behandlung mit einer in Deutschland nicht zugelassenen Formulierung und/oder Dosierung
Vergleichstherapie	E3	▪ Nicht relevant	A3	▪ Nicht relevant
Patientenrelevante Endpunkte	E4	▪ Mindestens einer der gelisteten Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2	A4	▪ Andere Endpunkte als in E4 ▪ Punktschätzer nicht vorhanden ▪ Streumaße nicht vorhanden (bei kontinuierlichen Endpunkten)
Studientypen	E5	▪ RCT, einarmige Studien	A5	▪ Andere Studien als RCT oder einarmige klinische Studien, wie z. B. Fallberichte, Fallserien ▪ Tierexperimentelle Studien
Sprache	E6	▪ Englisch oder Deutsch	A6	▪ Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E7	▪ Vollpublikation zu RCT oder einarmigen klinischen Studien	A7	▪ Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen ▪ Keine Vollpublikation verfügbar
Studienstatus	E8	▪ Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A8	▪ Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

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

Tabelle 4-5: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen – Teilpopulation C2 (PGTC)

Teilpopulation C2 (PGTC)					
Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		
Population	E1	Pädiatrische Patienten im Alter von 7 bis einschließlich 11 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie (IGE)	A1	- Patienten unter 7 Jahren mit Epilepsie - Patienten ≥ 12 Jahre mit Epilepsie - Patienten, für die zu Baseline keine primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle oder für die vorwiegend keine primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie dokumentiert sind	
Intervention	E2	- Perampanel - Lamotrigin oder Topiramat; oral - Intervention innerhalb des deutschen Zulassungsstatus	A2	- Behandlung mit einem anderen Wirkstoff als Lamotrigin oder Topiramat - Behandlung mit einer in Deutschland nicht zugelassenen Formulierung und/oder Dosierung	
Vergleichstherapie	E3	Nicht relevant	A3	Nicht relevant	
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2	A4	- Andere Endpunkte als in E4 - Punktschätzer nicht vorhanden - Streuemaße nicht vorhanden (bei kontinuierlichen Endpunkten)	
Studientypen	E5	RCT, einarmige klinische Studien	A5	- Andere Studien als RCT oder einarmige klinische Studien, wie z. B. Fallberichte, Fallserien - Tierexperimentelle Studien	
Sprache	E6	Englisch oder Deutsch	A6	Andere Sprachen als Englisch oder Deutsch	
Publikationstyp	E7	Vollpublikation zu RCT oder einarmigen klinischen Studien	A7	- Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen - Keine Vollpublikation verfügbar	
Studienstatus	E8	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A8	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen	

Studienpopulation:

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

Teilpopulation C1:

- Epilepsiepatienten im Alter von 4 bis 11 Jahren
- Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung

Teilpopulation C2:

- Epilepsiepatienten im Alter von 7 bis 11 Jahren
- Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie (IGE)

Beide Teilpopulationen:

- Patienten, die unter einer Therapie mit ein bis drei gleichzeitig angewendeten AEDs zu Baseline keine zufriedenstellende Anfallskontrolle erreicht haben
- Patienten mit wenigstens einem fokalen oder einem primär generalisierten tonisch-klonischen Anfall während einer bis zu 12-wöchigen Baseline-Phase

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

Genauere Angaben zur Zusatztherapie bei Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung und bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Rahmen einer idiopathischen generalisierten Epilepsie und die daraus resultierenden Implikationen für die Wahl der Arzneimittel werden in Modul 3.1 ausführlich dargestellt.

Intervention:

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

Vergleichstherapie:

Nicht zutreffend.

Da die relevanten Zulassungsstudien für Perampanel im AWG die beiden einarmigen Studien 232 und 311 sind, ist ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator mit den Wirkstoffen der ZVT nicht möglich.

Endpunkte:

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

Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer

- Responder-Rate
- Anfallsfreiheit
- CGI

Verlängerung des Überlebens

- Mortalität

Verbesserung der Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität über EQ-5D-Y VAS

Verringerung von Nebenwirkungen

- UE gesamt
- SUE gesamt
- Schwere UE gesamt
- UE, die zum Studienabbruch führten
- UE von besonderem Interesse
- UE nach SOC und PT
- ABNAS
- LGPT
- CBCL

Auf eine gesonderte Darstellung der Mortalität wird verzichtet, da in Studie 232 kein Todesfall und in Studie 311 ein Todesfall aufgetreten ist. Der Todesfall in Studie 311 geht auf eine virale Myokarditis zurück.

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

sowie Unfällen oder Verletzung, stehen. Diese UE wurden in den Studien 232 und 311 a priori als UE von besonderem Interesse festgelegt und gemäß breitem und engem Standardised MedDRA Queries (SMQ) zusammengefasst. Einzig die UE, die im Zusammenhang mit Feindseligkeit / Aggression oder Psychose und psychotischer Störung stehen, wurden sowohl nach breitem und engem MedDRA SMQ als auch ausschließlich nach engem MedDRA SMQ aufgeführt.

Eine Darstellung der UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind oder die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind, sowie eine Darstellung der SUE, schweren UE und UE, die zum Studienabbruch führten, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind, erfolgt deskriptiv.

Studientypen und Studienstatus:

Es werden alle Studien betrachtet, welche bei adäquater Durchführung mit einer geringen Ergebnisunsicherheit behaftet sind und für die Ergebnisse vorliegen.

Sprache und Publikationstyp:

Anhand des Einschlusskriteriums zum Publikationstyp werden ausschließlich Vollpublikationen eingeschlossen, sodass Studien oder Publikationen, die keine vollständigen Ergebnisse berichten oder für die keine Volltextpublikationen vorliegen, ausgeschlossen werden. Gemäß Ausschlusskriterium A8 werden solche Studien ausgeschlossen, die inhaltliche Duplikate ohne relevante Zusatzinformation darstellen oder für die keine (Voll-) Publikation verfügbar ist. Mit dem Einschlusskriterium zur Publikationssprache werden Publikationen in deutscher und / oder englischer Sprache eingeschlossen, während über das Ausschlusskriterium Publikationen in anderen Sprachen ausgeschlossen werden.

Umgang mit Studien bei Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der Nutzenbewertung

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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 bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 23.09.2020. Die Recherche wurde in den Datenbanken

- MEDLINE (inclusive „in-process & other non-indexed citations)
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

über die Plattform Ovid durchgeführt.

Für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong et al. 2006). Die Suche nach RCTs ergab keine relevanten Treffer (siehe Anhang 4-A1).

Da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden konnten, die Voraussetzung für einen indirekten Vergleich wären, wurde keine Recherche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt. Anhang 4-A2 ist daher nicht relevant.

Nach der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel erfolgte eine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden und nicht vergleichenden Studien in den oben genannten Datenbanken (siehe Anhang 4-A4). Für diese Suche wurde keine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen.

Beide Suchstrategien setzten sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zu Indikation, und Intervention zusammen und wurden an die jeweilige Datenbank angepasst. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A. Die Ergebnisse zu den Recherchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.2 und Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel wurde am 28.09.2020, 29.09.2020 und 30.09.2020 in den öffentlich zugänglichen Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken

- clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov, Suche am 29.09.2020)

- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu, Suche am 29.09.2020)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>, Suche am 28.09.2020)
- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>, Suche am 30.09.2020)
- Arzneimittel- Informationssystem (AMce, <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/>, Suche am 30.09.2020)

durchgeführt. Die Suche wurde an das jeweilige Studienregister oder die jeweilige Studienergebnisdatenbank angepasst. Zusätzliche Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien für die Suche in öffentlichen Studienregistern sind ausführlich im Anhang 4-B dargestellt. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern finden sich in den Abschnitten 4.3.1.1.3 und Anhang 4-D.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 30.09.2020 gemäß den Vorgaben auf der Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) durchgeführt. Dabei wurde nach Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V gesucht.

Eine Suche auf der G-BA Internetseite nach der ZVT war gem. Verfahrensordnung des G-BA nicht erforderlich, da keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierten vergleichenden Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weiteren Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) durchgeführt wurden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Publikationen und Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Die Prüfung der erhaltenen Treffer aus der bibliografischen Recherche auf ihre Relevanz erfolgte in einem ersten Schritt auf Basis des Titels und des Abstracts, anschließend wurde bei als potenziell relevant erachteten Publikationen der Volltext gesichtet. Die aus den Studienregisterrecherchen identifizierten Studien wurden anhand der Informationen aus den Studienregistern hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. Die Bewertung über den Ein- oder Ausschluss wurde von zwei Gutachtern unabhängig voneinander vorgenommen. Bei voneinander abweichenden Einschätzungen beider Gutachter wurde durch Diskussion ein Konsens erzielt.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogen Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung der eingeschlossenen, einarmigen Studien erfolgte gemäß den Anforderungen des Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs Statement (TREND-Statement) (Items 1 bis 22 sowie TREND-Flow-Chart). Die TREND-Checkliste ist für jede Studie in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

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

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

Patientencharakteristika

Tabelle 4-6: Demografische und Baseline-Patientencharakteristika der Studien 232 und 311

Kategorie	Ausprägung	Studie 232	Studie 311
Geschlecht (kategorial)	Männlich Weiblich	x	x
Alter (kontinuierlich)	Jahre	x	x
Altersgruppe (kategorial)	Unter 7 Jahren 7 Jahre bis unter 12 Jahren	-	x
Ethnizität (kategorial)	Hispanisch oder lateinamerikanisch Nicht Hispanisch oder lateinamerikanisch	x	x
Ethnische Gruppe (kategorial)	Weißer Schwarzer oder Afro-Amerikaner Japaner Andere Asiaten Indianer oder Ureinwohner Alaskas Hawaiianer oder pazifischer Inselbewohner Andere Angabe fehlt	x	x
Körpergewicht (kontinuierlich)	Kilogramm (kg)	x	x
Körpergröße (kontinuierlich)	Zentimeter (cm)	x	x
BMI (kontinuierlich)	Kilogramm/Quadratmeter (kg/m ²)	x	x
Zeit seit Epilepsie-Diagnose in Jahren	Jahre	x	x
Ätiologie (primäre Ursache)	Kopfverletzungen / Schädeltrauma Infektion(en) des Zentralnervensystems Epilepsie in der Familienanamnese Schlaganfall Strukturelle Anomalien des Gehirns oder Fehlbildungen Vaskuläre Anomalien des Gehirns Schlafstörungen Angeborene Fehlbildung Perinatale Ereignisse Genetische Prädisposition Unbekannt Sonstige	x	x

Kategorie	Ausprägung	Studie 232	Studie 311
Vermutete Lokalisation des epileptogenen Areals (Studie 232)	Temporallappen Extra-temporal Unklar	x	-
Vermutete Lokalisation des epileptogenen Areals (Studie 311)*	Idiopathisch Symptomatisch Temporallappen Frontallappen Parietallappen Hinterhauptlappen Anderes Areal Angabe fehlt	-	x
Anfallsart (der letzten 2 Jahre)*	Einfach-fokale Anfälle ohne motorische Symptome Einfach-fokale Anfälle mit motorischen Symptomen Komplex-fokale Anfälle Fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung Primär generalisierte Anfälle Absencen Myoklonische Anfälle Klonische Anfälle Tonische Anfälle Tonisch-klonische Anfälle Atonische Anfälle Nicht bestimmbare Anfälle	x	x
Elektro-klinische Syndrome und andere Epilepsien	Absence-Epilepsie des Kindesalters Juvenile Absence-Epilepsie Juvenile myoklonische Epilepsie (Janz-Syndrom) Lennox-Gastaut-Syndrom Epilepsie mit myoklonisch astatischen Anfällen (Doose-Syndrom) Dravet-Syndrom Idiopathische fokale Epilepsie Nicht-idiopathische fokale Epilepsie Andere Keine	x	-
Anzahl der gleichzeitig eingenommenen AEDs (kategorial)	1 AED zu Baseline 2 AEDs zu Baseline 3 AEDs zu Baseline	x	x
Anzahl der gleichzeitig eingenommenen EIAEDs (kategorial)	1 EIAED zu Baseline 2 EIAEDs zu Baseline 3 EIAEDs zu Baseline	x	x

Kategorie	Ausprägung	Studie 232	Studie 311
Anzahl der gleichzeitig eingenommenen nicht-EIAEDs (kategorial)	1 nicht-EIAED zu Baseline 2 nicht-EIAEDs zu Baseline 3 nicht-EIAEDs zu Baseline	x	x
*In diesen Kategorien sind Mehrfachnennungen unter den Ausprägungen möglich (...) diese Ausprägungen werden in den Tabellen ohne die Bezeichnung der Einheit aufgeführt AED: Antiepileptikum; BMI: Body-Mass-Index; cm: Zentimeter; EIAED: enzyminduzierende AED; kg: Kilogramm; m: Meter; m ² : Quadratmeter (Eisai Inc. 2014, 2018)			

Stetige Merkmale wurden anhand des Mittelwertes (MW) und der Standardabweichung (Standard Deviation, SD), kategoriale Merkmale anhand der beobachteten absoluten Häufigkeiten und ihrer Anteile, beschrieben.

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist in Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Die VerfO des G-BA gemäß § 35a SGB V definiert den patientenrelevanten Effekt in § 3 Absatz 1 als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität (G-BA 2020).

Tabelle 4-7: Patientenrelevante therapeutische Effekte und korrespondierende Endpunkte in den Studien bei Patienten im Alter von 4 bis einschließlich 11 Jahren mit fokalen (partiellen) Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung mit Epilepsie (Teilpopulation C1)

Patientenrelevanter Effekt		Endpunkte in den Studien
Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer	Responder-Rate	Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))
		Responder-Rate bei jeglichen fokalen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen fokalen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))
		Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))
		Responder-Rate bei fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))

Patientenrelevanter Effekt		Endpunkte in den Studien
	Anfallsfreiheit	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichen (Erhaltungs-Phase)
		Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen fokalen Anfällen erreichen (Erhaltungs-Phase)
		Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen erreichen (Erhaltungs-Phase)
		Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung erreichen (Erhaltungs-Phase)
	Einschätzung des Patienten	Klinischer Gesamteindruck der Veränderungen am Ende der Behandlung
Verbesserung der Lebensqualität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	EQ-5D-Y VAS
Verlängerung des Überlebens		Mortalität*
Verringerung der Nebenwirkungen		SUE gesamt
		UE, die zum Studienabbruch führten
		Schwere UE gesamt
		UE gesamt**
		UE von besonderem Interesse**
		UE nach MedDRA SOC und PT**
		ABNAS
		LGPT
		CBCL
* wird nicht gesondert dargestellt, da unter Patienten mit POS ein Todesfall in Studie 311 aufgetreten ist ** : supportiver Endpunkt ABNAS: Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule; CBCL: Child Behavior Check List; EQ-5D-Y: EQ-5D youth; LGPT: Lafayette Grooved Pegboard Test; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PRO: Patient Reported Outcome; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visual Analogue Scale		

Tabelle 4-8: Patientenrelevante therapeutische Effekte und korrespondierende Endpunkte in den Studien bei Patienten im Alter von 7 bis einschließlich 11 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Teilpopulation C2)

Patientenrelevanter Effekt		Endpunkte in den Studien
Verbesserung des Gesundheitszustandes und Verkürzung der Krankheitsdauer	Responder-Rate	Responder-Rate bei jeglichen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von jeglichen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))
		Responder-Rate bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$ (Erhaltungs-Phase))
	Anfallsfreiheit	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen erreichen (Erhaltungs-Phase)
		Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichen (Erhaltungs-Phase)
	Einschätzung des Patienten	Klinischer Gesamteindruck der Veränderungen am Ende der Behandlung
Verbesserung der Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EQ-5D-Y VAS
Verlängerung des Gesamtüberlebens		Mortalität*
Verringerung der Nebenwirkungen		SUE gesamt
		UE, die zum Studienabbruch führten
		Schwere UE
		UE gesamt**
		UE von besonderem Interesse**
		UE nach MedDRA SOC und PT**
		ABNAS
		LGPT
		CBCL
* wird nicht gesondert dargestellt, da unter Patienten mit PGTC kein Todesfall aufgetreten ist ** : supportiver Endpunkt ABNAS: Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule; CBCL: Child Behavior Check List; EQ-5D-Y: EQ-5D youth; LGPT: Lafayette Grooved Pegboard Test; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PRO: Patient Reported Outcome; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visual Analogue Scale		

Im Weiteren wird die Patientenrelevanz der Endpunkte teilpopulationsunabhängig bewertet. Sollten sich einzelne Quellen explizit auf eine Anfallsform und somit Teilpopulation beziehen wird dies in der Beschreibung der Darstellung und Diskussion der betreffenden Quelle benannt.

Patientenrelevanz der Veränderung der Häufigkeit und Schwere der Anfälle

Wiederkehrende Anfälle sind charakteristisch für die Epilepsie (EMA 2010). Anfälle werden gemäß der Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE) hauptsächlich in fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung, generalisierte und nicht näher klassifizierte Anfälle eingeteilt (ILAE 1981). Auch wenn die ILAE vor kurzem einen Vorschlag für eine Revision der Klassifikation und Terminologie von Epilepsien und Anfällen vorgebracht hat (Berg 2013b), wird im Folgenden die gemeinhin nach wie vor gebräuchliche und auch in den zulassungsrelevanten Studien 232 und 311 zu Perampanel verwendete Terminologie basierend auf den ILAE-Klassifikationen von 1981 (ILAE 1981) bzw. 1989 (ILAE 1989) verwendet.

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

Dementsprechend ist das übergeordnete Behandlungsziel der Epilepsie die vollständige Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (French 2009; Kotsopoulos 2002). Eine früh einsetzende pädiatrische Epilepsie ist eine äußerst beanspruchende Situation. Die frühzeitige Kontrolle der Anfälle ist dabei für die Eltern von größter Bedeutung und stellt damit eben auch das herausragende Therapieziel für Ärzte dar. Während die frühzeitige Kontrolle der Anfälle in sich selbst ein übergeordnetes Ziel für den Patienten ist, trägt sie auch dazu bei, andere relevante Ziele zu erreichen, so z. B. eine möglichst wenig beeinträchtigte und altersgemäße mentale Entwicklung der Patienten sowie eine geringere Mortalität (Berg 2013a).

Die Bedeutung der vollständigen Anfallsfreiheit, insbesondere von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, stützt sich im Wesentlichen auf die oben beschriebene psychisch und physisch äußerst belastende Manifestation der Anfälle selbst und den mit den Anfällen direkt

verbundenen Verletzungs- und Unfallrisiken. Allerdings weist das National Clinical Guideline Centre (NCGC) mit Sitz in London, Vereinigtes Königreich (UK), in der zuletzt im August 2017 aktualisierten Leitlinie „Epilepsies: diagnosis and management“ beim National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zurecht darauf hin, dass vollständige Anfallsfreiheit zwar Ziel einer antikonvulsiven Therapie ist, aber viel zu selten erreicht wird, weswegen eine möglichst optimale Kontrolle wiederkehrender Anfälle angestrebt werden sollte (NICE 2018).

Dies entspricht auch der Empfehlung der EMA gemäß „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“: Die Beurteilung der Wirksamkeit von AEDs sollte hauptsächlich auf der Erfassung des Auftretens von Anfällen und der Bestimmung der Anfallshäufigkeiten in den verschiedenen Studienarmen beruhen (EMA 2010). Speziell bei der antiepileptischen Zusatztherapie sollte gemäß dieser Leitlinie der Beurteilungszeitraum zur Bestimmung der Anfallshäufigkeit im Vorfeld definiert werden, z. B. Anzahl der Anfälle über vier Wochen. Dabei sollten zwei entscheidende Parameter im Studienprotokoll definiert werden, nämlich die Feststellung der sog. Response bzw. Non-Response und die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit. Response ist definiert als Rückgang der prozentualen Anfallshäufigkeit von üblicherweise mindestens 50 % (EMA 2010). Dementsprechend bestimmt eine Vielzahl von Studien die Wirksamkeit von AEDs anhand der Veränderung der Anfallshäufigkeit, der 50 % Responder-Rate, dem Anteil anfallsfreier Patienten oder der Dauer bis zum ersten Anfall (EMA 2010; Mohanraj 2003; Wilby 2005). Im Rahmen der Wirksamkeitsbetrachtung von AEDs muss neben der Häufigkeit immer auch die Schwere der Anfälle betrachtet werden. Bei Erwachsenen ist der Zusammenhang zwischen Anfallshäufigkeit sowie Anfallsschwere und erhöhter Morbidität und verringerter Lebensqualität in vielen Studien eindeutig und zweifelsfrei nachgewiesen worden (Betts 2003; Chung 2010; Faught 2008; Faught 2009). Es gibt ausreichend Evidenz, dass Epilepsiepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Verletzungs- und Erkrankungsrisiko sowie eine höhere Mortalität aufweisen (Asadi-Pooya 2012; Faught 2008; Fazel 2013; Perucca 2000; Tiamkao 2006).

Auch bei pädiatrischen Patienten stellt die Epilepsie eine bedeutende Ursache der Morbidität dar. So ist Epilepsie die häufigste Ursache für eine Überweisung an ambulante Kinderneurologiekliniken (Jan 2006). Faktoren, die mit einem erhöhten Verletzungsrisiko bei pädiatrischen Patienten verbunden sind, sind eine hohe Häufigkeit von Anfällen, bestimmte Anfallsformen (insbesondere generalisierte tonisch-klonische und atonische Anfälle) und der mit der Epilepsie verbundene Einsatz von Antiepileptika (Lawn 2004).

In einer ebenfalls Kleinkinder und Jugendliche einschließenden Kohortenstudie wurden unter Verwendung einer Längsschnittdatenbank mit Patientendaten der Primärversorgung, dem Clinical Practice Research Datalink (1987 bis 2009), insgesamt 11.934 Menschen mit Epilepsie und 46.598 Menschen ohne Epilepsie retrospektiv nachverfolgt. Nach Adjustierung für verschiedene Faktoren, unter anderem Alter, Geschlecht, Region, soziale Benachteiligung und Kalenderjahr bei Studienbeginn hatten Menschen mit Epilepsie ein statistisch signifikant um 18 % erhöhtes Frakturrisiko (Hazard Ratio (HR) von 1,18 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 1,09–1,27]), ein um 23 % erhöhtes Risiko für Brüche langer Knochen (HR=1,23 [95 %-KI:

1,10–1,38]) und ein um 49 % erhöhtes Risiko für Verbrennungen als Unfallfolge (HR=1,49 [95 %-KI: 1,27–1,75]) (Prasad 2014). Diese in einer sehr großen, aktuellen Stichprobe erhobenen Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen verschiedener Beobachtungsstudien und Erfahrungsberichten. Sajjan et al. haben in einer prospektiv angelegten einjährigen Kohortenstudie mit Kindern im Alter von zwei bis 16 Jahren diese Ergebnisse ebenfalls bestätigen können. In dieser Studie waren die eigenen Geschwister die Kontrollgruppe. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass Kinder mit Epilepsie ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Verletzungen (10 %) aufwiesen, wobei anfallsbedingte Verletzungen der Hauptgrund für dieses erhöhte Risiko waren. Das Risiko der Geschwister aus demselben Haushalt lag dabei mit 4,7 % nicht einmal halb so hoch (Sajjan 2016). Für eine weitere retrospektive Kohortenstudie in Nova Scotia wurden 692 Patienten aus einer existierenden Epilepsiepatientenkohorte mit Patienten, die im Zeitraum zwischen 1977 und 1985 diagnostiziert wurden, ausgewählt. Diese Patienten waren bei Diagnosestellung zwischen einem Monat und 16 Jahren alt. Die retrospektive Untersuchung der Patientendaten ergab, dass bei diesen Patienten ein erhebliches anfallsbedingtes Verletzungsrisiko vorlag. Insgesamt wiederfuhr etwa einem von 10 pädiatrischen Epilepsiepatienten eine anfallsbedingte Verletzung, die schwerwiegend genug war, um medizinisch versorgt zu werden (Camfield 2015).

Neben dem teilweise erheblichen Verletzungsrisiko durch die Anfälle, insbesondere wenn diese in hoher Häufigkeit auftreten oder zu einer besonders schwerwiegenden Anfallsform gehören (wie den generalisierten tonisch-klonischen Anfällen), sind Anfälle auch ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit Epilepsie. So ist das Auftreten von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ein nachgewiesener Risikofaktor für einen plötzlichen unerwarteten Tod bei Epilepsie (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP). Der SUDEP – definiert als der „plötzliche, unerwartete, beobachtete oder unbeobachtete nicht-traumatische und nicht im Zusammenhang mit Ertrinken stehende Tod eines Patienten mit Epilepsie, mit oder ohne Nachweis eines Anfalls, und unter Ausschluss eines konvulsiven Status epilepticus, bei dem sich in der post mortem Untersuchung keine Hinweise auf toxikologische oder anatomische Todesursachen ergaben“ – ist die häufigste indikationsspezifische Ursache vorzeitigen Versterbens (Hitiris 2007). Der SUDEP tritt gehäuft bei Patienten mittleren Alters auf (Thurman 2014). Allerdings können auch pädiatrische Patienten vom SUDEP betroffen sein. In einem aktuellen systematischen Review zum Thema SUDEP im Kindesalter – eingeschlossen wurden Studien zu Patienten die 18 Jahre oder jünger waren – betonen die Autoren, dass der SUDEP eine bedeutende Todesursache bei Epilepsie im Kindesalter darstellt und sowohl den Patienten als auch ihren Familien große Sorgen bereitet (Abdel-Mannan 2019). Es bleiben zwar noch viele Fragen zu den Risikofaktoren, insbesondere bei pädiatrischen Patienten, zu klären, aber einige relevante Faktoren konnten in den letzten Jahren ermittelt werden, wobei die meisten dieser Erkenntnisse auf Untersuchungen bei erwachsenen Patienten basieren. Dennoch sollten die Ergebnisse, wenn auch bedingt, auf die Situation der pädiatrischen Patienten übertragbar sein. Hinsichtlich Prädiktoren besteht der stärkste Zusammenhang mit der jährlichen Anzahl generalisiert tonisch-klonischer Anfälle (Odds Ratio (OR) bei ≥ 3 Anfällen 15,3) (Hesdorffer 2012).

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

Zusätzlich zu den direkten Auswirkungen der Anfälle auf die Morbidität und Mortalität pädiatrischer Patienten leiden diese Patienten auch in einem besonderen Maße an einer Einbuße ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In einem systematischen Review, welcher 43 Publikationen mit insgesamt 951 Teilnehmern aus 21 Ländern eingeschlossen hat, wurde die Auswirkung der Epilepsie auf die Lebensqualität der Teilnehmer untersucht. Die Teilnehmer waren in einem Alter von drei bis 21 Jahren und hatten eine bestätigte Epilepsiediagnose. Die Autoren haben dabei sechs Hauptthemengebiete identifizieren können: Verlust von körperlicher Kontrolle, Verlust der Privatsphäre, unausweichliche Unterlegenheit und Diskriminierung, therapeutische Belastung und Vergeblichkeit, Navigation im Gesundheitswesen und Rekontextualisierung, um die Normalität wiederherzustellen. Die Autoren stellten fest, dass Kinder und Jugendliche das Gefühl haben, durch die Epilepsieerkrankung ihr Gefühl für Privatsphäre, körperliche Kontrolle, Normalität, Freiheit und Selbstvertrauen an Schul- und Sozialaktivitäten teilnehmen zu dürfen, aufgeben zu müssen. Sie fühlen sich von der täglichen Belastung, die verbunden ist mit der Unsicherheit des Auftretens, dem unvorhersehbaren Timing und dem Risiko einer Verletzung durch einen Anfall, sowie durch die Nebenwirkungen der laufenden Behandlung und der empfundenen Vergänglichkeit der Remission, überfordert (Chong 2016).

Patientenrelevanz der klinischen Einschätzung des Patienten

Die CGI Skalen stellen wissenschaftlich akzeptierte und vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogene Messinstrumente zur Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks dar und sind patientenrelevant.

Es werden zwei Skalen zur Bestimmung verwendet:

- a. Schweregrad der individuellen Erkrankung eines Patienten und seines Gesamtzustands (Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S))
- b. Verbesserungen des Schweregrads der Erkrankung und des Gesamtzustands des Patienten im zeitlichen Verlauf (Clinical Global Impression – Improvement Scale (CGI-I)).

Die CGI-S-Skala misst den Schweregrad der Erkrankung auf einer sieben Punkte umfassenden Skala. Diese bezieht sich auf die Beantwortung der Frage „Wenn Sie Ihre gesamte klinische Erfahrung mit dieser Patientengruppe in Betracht ziehen, wie beurteilen Sie die Erkrankung dieses Patienten zu diesem Zeitpunkt?“ und reicht von eins (normal, überhaupt nicht krank) bis sieben (Patient zählt zu den am schwersten erkrankten Patienten) (Busner 2007).

TABLE 1. CGI-S guidelines	
1	= Normal—not at all ill, symptoms of disorder not present past seven days
2	= Borderline mentally ill—subtle or suspected pathology
3	= Mildly ill—clearly established symptoms with minimal, if any, distress or difficulty in social and occupational function
4	= Moderately ill—overt symptoms causing noticeable, but modest, functional impairment or distress; symptom level may warrant medication
5	= Markedly ill—intrusive symptoms that distinctly impair social/occupational function or cause intrusive levels of distress
6	= Severely ill—disruptive pathology, behavior and function are frequently influenced by symptoms, may require assistance from others
7	= Among the most extremely ill patients—pathology drastically interferes in many life functions; may be hospitalized
Adapted from Kay SR. Positive and negative symptoms in schizophrenia: Assessment and research. <i>Clin Exp Psychiatry</i> Monograph No 5. Brunner/Mazel, 1991.	

Abbildung 1: Clinical Global Impression Scale – Severity (Busner 2007)

Die CGI-I Skala umfasst ebenfalls Werte von eins bis sieben. Mit der Skala wird die zeitliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik zu bestimmten Zeitpunkten beurteilt. Dabei wird ein Score von 1 bei sehr starker Verbesserung und ein Score von 7 bei sehr starker Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks vergeben (Busner 2007). In den Richtlinien zur Anwendung dieser Skala wird explizit angegeben, dass neben der symptomatischen Verbesserung auch die Verminderung der funktionellen Beeinträchtigung des Patienten beurteilt werden soll (Busner 2007).

TABLE 2. CGI-I guidelines	
1	= Very much improved—nearly all better; good level of functioning; minimal symptoms; represents a very substantial change
2	= Much improved—notably better with significant reduction of symptoms; increase in the level of functioning but some symptoms remain
3	= Minimally improved—slightly better with little or no clinically meaningful reduction of symptoms. Represents very little change in basic clinical status, level of care, or functional capacity
4	= No change—symptoms remain essentially unchanged
5	= Minimally worse—slightly worse but may not be clinically meaningful; may represent very little change in basic clinical status or functional capacity
6	= Much worse—clinically significant increase in symptoms and diminished functioning
7	= Very much worse—severe exacerbation of symptoms and loss of functioning
Adapted from Spearing MK, Post RM, Leverich GS, et al. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. <i>Psychiatry Res</i> 1997;73(3):159–71.	

Abbildung 2: Clinical Global Impression Scale – Improvement (Busner 2007)

Im Rahmen der Wirksamkeitsevaluation von Behandlungsinterventionen bezeichnet ein CGI-I Score von 3 die Gruppe der Patienten, die ein klinisch unzureichendes Ansprechen zeigen. Zwar ist eine Verbesserung der Symptome zu beobachten, diese ist jedoch klinisch nicht bedeutsam und der therapeutische Effekt muss daher als klinisch unzureichend angesehen werden. Ein CGI-I Score von ≥ 4 charakterisiert die Gruppe der Patienten, die keine Veränderung oder eine Verschlechterung der Symptome erfuhren.

Die CGI-Skalen bieten eine zusammenfassende und praxisrelevante Einschätzung durch den behandelnden Arzt, die alle verfügbaren Informationen berücksichtigt: die medizinische Vorgeschichte des Patienten, Symptomatik, Verhalten und die Auswirkung der Symptome auf die Funktionsfähigkeit des Patienten. Dabei werden klinische Eindrücke erfasst, die über den Informationsgewinn durch Symptomchecklisten hinausgehen. Die CGI-Skalen sind dennoch einfach und schnell anzuwenden. Innerhalb der letzten 30 Jahre wurde gezeigt, dass die CGI-Skalen bei vielen Indikationen gut mit krankheitsspezifischen Skalen korrelieren.

Auch das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Medikamenten die CGI-Skalen zur Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele herangezogen (IQWiG 2010). Die CGI-I-Skala wurde in den meisten vom IQWiG in dieser Bewertung eingeschlossenen klinischen Studien als Endpunkt erhoben. Ein CGI-S-Score von ≥ 4 diente vielfach als Einschlusskriterium. Das IQWiG bemerkte in diesem Zusammenhang, dass zur Validität und Reliabilität der Skala vielfältige Angaben vorliegen (IQWiG 2010).

Patientenrelevanz der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

Die oben aufgeführten Angaben wurden hauptsächlich in Studien mit erwachsenen Patienten erhoben. Eine Übertragbarkeit der Erkenntnisse auf die Situation von pädiatrischen Patienten ist jedoch plausibel und nachvollziehbar. Grundsätzlich liegen validierte Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten seltener vor als für erwachsene Patienten.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Auswertungen des EQ-5D-Y VAS vor. Der EQ-5D ist ein generischer Fragebogen zur Lebensqualität, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im aktuellen Befinden (Gesundheitszustand) der Patienten indikationsunabhängig widerspiegelt. Dabei ist der EQ-5D ein häufig genutzter Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einer eindimensionalen Maßzahl (EQ-5D-Index-Wert) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Beweglichkeit / Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz / körperliche Beschwerden sowie Angst / Niedergeschlagenheit. Zusätzlich enthält der EQ-5D eine VAS zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands.

Für Deutschland liegt eine validierte Version des EQ-5D Patientenfragebogen vor (Claes 1998). Der EQ-5D-Y wurde spezifisch für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen weiterentwickelt (Wille 2010). Der Entwicklungsprozess umfasste dabei folgende Schritte: Berücksichtigung der fünf Domänendefinitionen des EQ-5D durch den Expertenausschuss zur Bestimmung der Anwendbarkeit auf eine jüngere Altersgruppe, Überarbeitung der Fragebogenformulierung zur Optimierung des Artikelverständnisses für jüngere Befragte, Übersetzung, kognitive Interviews, Integration der Ergebnisse und Entscheidungsfindung über die Harmonisierung in einen vorläufigen neuen Fragebogen und Vergleich der Ergebnisse zwischen der modifizierten Version für junge Befragte und dem Standard-EQ-5D.

Die Veränderung des Gesundheitszustandes ist definiert als ein Abfall des EQ-5D-Wertes um 0,08 für den EQ-5D-Index-Wert und um 7 mm für den EQ-5D VAS (UK Scores). Entsprechende Minimal Important Differences (MID) wurden für mehrere in der Literatur publizierte Krankheitsbilder festgestellt (Sullivan 2005). So wurde in der Indikation Psoriasis

(Shikar 2006) eine MID von 8,43 mm und in der Indikation rheumathoider Arthritis (Dritsaki 2017) eine MID von 7,5 mm beim EQ-5D VAS als relevanter Schwellenwert festgestellt, jeweils gemessen an bedeutsamen Veränderungen in krankheitsspezifischen Scores im jeweiligen AWG.

Patientenrelevanz der Sicherheit und Verträglichkeit

UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie, wie im IQWiG Methodenpapier berichtet, ebenfalls „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (IQWiG 2020).

Bei der Bewertung unterschiedlicher AEDs ist es von hoher Relevanz, nicht nur deren Indikationsspektren und Wirkung zu betrachten, sondern auch deren Sicherheit und Verträglichkeit, welche anhand des Auftretens und der Häufigkeit von während der Behandlung aufgetretenen UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) bewertet werden (Arzimanoglou 2010; Bazil 2004). Ein während der Behandlung aufgetretenes UE ist dabei jedes medizinische UE, das bei einem Patienten zeitlich zum oder nach Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation auftritt. Ein UE, das bereits vor der Behandlung mit der Studienmedikation existierte, wird nur dann als während der Behandlung aufgetretenes UE betrachtet, wenn es sich zum oder nach Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation verschlechterte. Dabei muss das UE keinen kausalen Zusammenhang zur Studiendurchführung haben (Eisai Inc. 2014, 2018).

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

Die oben aufgeführten Angaben wurden hauptsächlich in Studien, die erwachsene Patienten eingeschlossen haben, erhoben. Eine Übertragbarkeit der Erkenntnisse auf die Situation von pädiatrischen Patienten ist jedoch plausibel und nachvollziehbar.

Im vorliegenden Nutzendossier wird der Zusatznutzen bezüglich der Verträglichkeit anhand der Endpunkte UE, der SUE, der UE, die zum Studienabbruch führten, und der UE von besonderem Interesse ausführlich dargestellt.

Ergänzend werden einzelne UE gesamt, die UE nach MedDRA SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ oder wenn diese bei mindestens 10 Patienten und bei einer Inzidenz von mindestens 1 % aufgetreten sind dargestellt, sowie SUE, schwere UE und UE, die zum Studienabbruch führten nach MedDRA SOC und PT mit einer Inzidenz von mindestens 5 % berichtet.

Die Darstellungen von Einzel-UE dienen der näheren Beschreibung der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel und der ZVT und werden aus den folgenden Gründen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

Die einzelnen UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ oder einer Häufigkeit des Auftretens bei mindestens 10 Patienten bei einer gleichzeitigen Inzidenz von mindestens 1 % enthalten Ereignisse von unterschiedlicher Schwere und patientenindividueller Belastung, wodurch die Aussagekraft der Endpunkte erheblich limitiert wird. Auf die Endpunkte schwere UE, SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, treffen die oben beschriebenen Limitationen nicht oder in deutlich geringerem Maße zu. Da einzelne UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ oder einer Häufigkeit des Auftretens bei mindestens 10 Patienten bei einer gleichzeitigen Inzidenz von mindestens 1 %, die für den Patienten in nicht tolerierbarer Weise belastend sind und / oder zu einer andauernden Beeinträchtigung führen, bereits in den Endpunkten schwere UE, SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, erfasst werden, wird das Verträglichkeitsprofil durch die benannten Endpunkte hinreichend abgebildet. Eine doppelte, zudem hinsichtlich der Schwere der einzelnen UE unspezifischere Erfassung über die einzelnen UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ oder einer Häufigkeit des Auftretens bei mindestens 10 Patienten bei einer gleichzeitigen Inzidenz von mindestens 1 % als eigenständige bewertungsrelevante Kategorie ist daher nicht zielführend. Dementsprechend werden diese Endpunkte ausschließlich rein deskriptiv dargestellt.

Patientenrelevanz der Betrachtung der altersgemäßen mentalen, psychischen und emotionalen Entwicklung des Patienten

Epilepsie im Kindesalter ist mit kognitiven Beeinträchtigungen sowie mentalen und emotionalen Problemen assoziiert. Diese können verschiedene Formen und Schweregrade annehmen und reichen von Aufmerksamkeits- und Konzentrationsproblemen bis hin zu ernsthaften psychischen Problemen (Lagae 2006). Dies zieht wiederum weitere Erschwernisse für die Betroffenen nach sich, wie schlechtere schulische und akademische Leistungen und einen niedrigeren sozioökonomischen Status. Beobachtungsstudien legen nahe, dass dabei eine frühere Manifestation der Epilepsie zu schwerwiegenderen Beeinträchtigungen führt, als ein späteres Auftreten (Gonzalez 2014).

Ein besonders wichtiger Faktor, der mit der psychischen Beeinträchtigung der Betroffenen korreliert, ist die Anzahl der Anfälle. In einer Studie von Braakman et al. konnte dieser Zusammenhang eindrucksvoll belegt werden. In dieser Studie mit 71 Patienten mit Frontallappenepilepsie war die Anfallshäufigkeit der einzige epilepsiebezogene Faktor, der einen statistisch signifikanten Einfluss auf die neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse hatte (Braakman 2012).

Es ist nur naheliegend, dass daher die Kontrolle der Anfälle auch für die psychische und emotionale Entwicklung von pädiatrischen Patienten mit Epilepsie als äußerst relevant anzusehen ist. Bei Erwachsenen konnte bereits nachgewiesen werden, dass Anfallsfreiheit zu einer Beendigung des Abnehmens der Gedächtnisleistung bei Patienten mit Frontallappenepilepsie, die sich einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen hatten, führte (Helmstaedter 2003). Allerdings muss dabei auch berücksichtigt werden, dass auch AEDs eine Ursache für Beeinträchtigungen der altersgemäßen, mentalen Leistungsfähigkeit sein können. So gehören unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit Verhaltensauffälligkeiten stehen, zu den häufigsten gemeldeten UE bei Kindern (Anderson 2015).

Daher ist es umso bedeutsamer, dass die Erfassung und Beurteilung der altersgemäßen, mentalen, psychischen und emotionalen Entwicklung von Kindern auch im Rahmen von klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten mit Epilepsie erfolgt. Unglücklicherweise ist die Erkenntnis, dass AEDs einen Einfluss auf Kognition und Verhalten haben können, relativ neu, sodass dieser Zusammenhang nur bei den AEDs der neueren Generation im Rahmen von klinischen Studien untersucht wurde (Lagae 2017).

Im Rahmen der Zulassungsstudie 311 für Perampanel kamen die folgenden drei, auch im klinischen Alltag weitverbreiteten und in vielen Studien erprobten, Testverfahren und Fragebögen zum Einsatz, um den Einfluss von Perampanel auf die Kognition und die Verhaltensentwicklung abschätzen zu können:

1. Aldenkamp-Baker neuropsychological assessment schedule (ABNAS)
2. Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT)
3. Child Behaviour Check List (CBCL)

Alle drei Testverfahren bzw. Fragebögen werden im Folgenden kurz hinsichtlich ihrer Durchführung und Validität dargestellt.

Aldenkamp-Baker Neurological Assessment Schedule (ABNAS)

Der ABNAS wurde spezifisch entwickelt, um die vom Patienten wahrgenommenen AED-bedingten kognitiven Beeinträchtigungen der medikamentösen Behandlung der Epilepsie mit ausreichender Verlässlichkeit, Validität und Sensitivität zu erfassen.

Der ABNAS berücksichtigt bei der Beurteilung der kognitiven Funktion die folgenden sechs Oberkategorien:

1. Müdigkeit (Fatigue)
2. Verlangsamung (Slowing)
3. Gedächtnis (Memory)
4. Konzentration (Concentration)
5. Motorische Koordination (Motor Coordination)
6. Sprache (Language)

Den sechs Oberkategorien liegen insgesamt 24 Einzelfragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten zugrunde. Entsprechend der Anzahl der zugrundeliegenden Einzelfragen weisen die Skalen der sechs Oberkategorien unterschiedliche Wertebereiche auf. Der Wertebereich der jeweiligen Skala kann dabei bei 0–15 (Fatigue und Slowing), 0–12 (Memory und Concentration) oder 0–9 (Motor Coordination und Language) liegen. Aus diesen einzelnen Skalenwerten wird der Gesamtskalenwert von 0–72 gebildet. Ein höherer Wert stellt dabei eine ungünstigere Beurteilung da.

Die Validität des ABNAS zur Beurteilung AED-induzierter kognitiver Beeinträchtigung wurde mehrfach bewiesen. Der ABNAS zeichnet sich durch eine sehr gute Konstruktvalidität, die bereits in verschiedenen Szenarien gegenüber AED-Mono- und Polytherapien getestet wurde aus (Aldenkamp 2002). Die Validität wurde weiterhin gegenüber anerkannten Instrumenten wie dem „Everyday Memory Questionnaire“ und dem „Adverse Events Profile“ nachgewiesen (Aldenkamp 2002; Brooks 2001). Der ABNAS zeigte hierbei eine ausgezeichnete Zuverlässigkeit (Cronbachs $\alpha=0,96$) und eine gute Plausibilität. Die Sensitivität des Instruments wurde dabei durch die Analyse von Boden- und Deckeneffekten nachgewiesen (Brooks 2001). Weitere Untersuchungen zur Validität des ABNAS erfolgten gegenüber verschiedenen Untertests der FePsy, einer mehrfach ausgezeichneten, computergestützten, neuropsychologischen Testbatterie (Aldenkamp 2002).

Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT)

Der LGPT ist ein oft eingesetzter Test, der spezifisch dazu entwickelt wurde, die Hand-Auge-Koordination sowie die motorische Geschwindigkeit des Probanden zu messen.

Dabei soll der Proband Stifte mit einer Hand aus einer Mulde nehmen und in die dafür vorgesehenen 25 Vertiefungen eines Brettes einsetzen. Dieser Test wird sowohl mit der dominanten Hand als auch mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt, um möglicherweise lateralisierte Hirnschädigungen abzubilden. Erfasst wird dabei die Zeit, die der Proband benötigt, um alle Stifte in die Vertiefungen einzusetzen, und die Anzahl der hierbei in der

richtigen Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzten Stifte. Zusätzlich kann auch die Anzahl der Stifte, die vom Probanden fallen gelassen wurden, erfasst werden.

Je höher die Geschwindigkeit ausfällt, desto geringer wird die Beeinträchtigung gesehen. Fehler werden von Probanden ohne Beeinträchtigung der Hand-Auge-Koordination oder der feinmotorischen Entwicklung eigentlich so gut wie nie gemacht.

Der LGPT weist eine hinreichende Verlässlichkeit auf, die jedoch hauptsächlich auf Untersuchungen bei Erwachsenen beruht (Dikmen 1999; Levine 2004). Normative Daten für Kinder wurden in einer Studie erhoben, an der 290 Kinder im Alter zwischen sechs und 11 Jahren teilgenommen hatten. Dabei konnte festgestellt werden, dass bei älteren Kindern geringere Unterschiede zwischen den Händen gemessen werden. Bei wiederholter Durchführung des Tests tritt eine stetige Verbesserung auf, insbesondere nach der ersten Durchführung des Tests (Schmidt 2000).

Die Validität des LGPT wurde anhand der Messung der Geschwindigkeit, mit der ein Proband mit dem Finger klopfen kann, ermittelt. Weitere Korrelationen bestehen mit der Aufmerksamkeit, Wahrnehmungsgeschwindigkeit und Nahsehschärfe (Shear 1989).

Dementsprechend ist die Geschwindigkeit, mit der die Stifte in die Vertiefungen gesteckt werden, auch bei einer Vielzahl von Erkrankungen deutlich reduziert, unter anderem Autismus, Schlaganfall, bei verschiedenen Tumoren, Williams Syndrom, Nonverbalen Lernstörungen, Schizophrenie, bipolarer Störung und dem Endstadium einer Herzerkrankung (Haaland 1981; Hardan 2003; Harnadek 1994; Lee 2013; Putzke 2000; Wilder-Willis 2001). Darüber hinaus ist erwiesen, dass auch Vergiftungen, Drogenmissbrauch und die Anwendung von verschiedenen Arzneimitteln zu einer reduzierten Testgeschwindigkeit führen können (Mathiesen 1999; Meador 1991; Smelson 1999). Für einige AEDs wurde ein negativer Einfluss auf die Ergebnisse verschiedener neuropsychologischer Messinstrumente in Studien nachgewiesen. So führte in einer Studie in einem Cross-Over Design mit 21 gesunden Testpersonen die Gabe von Carbamazepin und Phenytoin zu einer deutlichen Verminderung der Ergebnisse des Stroop Tests, der Choice Reaction Time, des LGPT, der Hopkins Symptom Checklist und des Profile of Mood States (Meador 1991). Vergleichbare Ergebnisse konnten auch für die Wirkstoffe Valproat, Phenytoin und Phenobarbiturat in einer Untersuchung an 59 gesunden Testpersonen, die insgesamt 12 verschiedenen neuropsychologischen Tests, unter anderem auch dem LGPT, unterzogen wurden, festgestellt werden. Bei mehr als der Hälfte der Variablen konnte im Vergleich zum Ausgangswert vor der AED-Gabe ein Effekt nachgewiesen werden. Dabei wurden für alle drei AEDs einige unerwünschte Effekte auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests erfasst. Ein Effekt, der auf eine Beeinträchtigung der Kognition der Testpersonen hinweist, war bei etwa einem Drittel der Variablen vorhanden, wobei Phenobarbiturat am ungünstigsten abschnitt (Meador 1995).

Child Behaviour Check List (CBCL)

Die CBCL ist ein Elternfragebogen und gehört zu den am weitest verbreiteten Instrumenten zur Messung von Kompetenzen sowie emotionalen und verhaltensbezogenen Problemen bei Kindern und Jugendlichen. Dabei wird die CBCL sowohl in der klinischen Forschung als auch im klinischen Alltag eingesetzt. Da Kompetenzen und emotionale und verhaltensbezogene Probleme mit dem Alter des Kindes oder Jugendlichen stark variieren, kommen zwei verschiedene Versionen der Check List zum Einsatz: die CBCL (1,5/5) wurde für den Einsatz bei Klein- und Vorschulkindern im Alter zwischen eineinhalb und fünf Jahren entwickelt, während die CBCL (6/18) die Alterspannweite von sechs bis 18 Jahren abdeckt und somit für Schulkinder geeignet ist.

Die Bewertung der Items erfolgt für beide Versionen der CBCL auf einer 3-Punkte-Skala (0="nicht zutreffend" 1="manchmal zutreffend" und 2="genau oder häufig zutreffend"). In mehreren Fällen trägt dasselbe Item zu mehr als einer Kategorie bei. Alle Items werden zu einem Gesamtsymptomindex zusammengefasst. Darüber hinaus gibt es zwei übergeordnete, breiter gefasste Kategorien, die „Internalisierenden Störungen“ (Internalizing Score) und die Externalisierenden Störungen (Externalizing Score) (Cianchetti 2020). Die unterschiedlichen Aspekte des Verhaltens von Kindern werden durch die Problem- und Kompetenzskalen abgebildet. Die CBCL (1,5/5) umfasst 99 Items und beinhaltet sechs Problemskalen und eine Skala, die auf der vierten Version des diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen (DSM-IV) der American Psychiatric Association (APA) beruht. Die CBCL (6/18) umfasst insgesamt 118 Items und erfasst acht Problemskalen und drei Kompetenzskalen.

Die CBCL (1,5/5) deckt die folgenden Problemskalen ab:

1. Emotional-Reaktiv (Emotionally Reactive)
2. Ängstlich / Depressiv (Anxious / Depressed)
3. Sozialer Rückzug (Withdrawn)
4. Körperliche Beschwerden (Somatic Complaints)
5. Aufmerksamkeitsprobleme (Attention Problems)
6. Aggressives Verhalten (Aggressive Behaviour)

Zusätzlich beinhaltet die CBCL (1,5/5) die folgende DSM-IV-orientierte Skala:

1. Schlafprobleme (Sleep Problems)

Die CBCL (6/18) deckt die folgenden Problemskalen ab:

1. Ängstlich / Depressiv (Anxious / Depressed)
2. Sozialer Rückzug (Withdrawn / Depressed)
3. Körperliche Beschwerden (Somatic Complaints)
4. Regelverletzendes Verhalten (Rule-breaking Behaviour)
5. Aggressives Verhalten (Aggressive Behaviour)
6. Soziale Probleme (Social Problems)
7. Denk- und repetitive Probleme (Thought Problems)
8. Aufmerksamkeitsprobleme (Attention Problems)

Desweiteren deckt die CBCL (6/18) die folgenden Kompetenzskalen ab:

1. Aktivitäten (Activity)
2. Soziale Kompetenz (Social)
3. Schule (School)

Die Validität der CBCL wurde in vielen verschiedenen Indikationen nachgewiesen. Bender et al. haben 2008 die konvergente Validität der CBCL mit der konzeptionell abgeleiteten „Behaviour Assessment System for Children-Parent Rating Scale“ bei Kindern mit Epilepsie verglichen. Dabei konnte die Nützlichkeit des CBCL als Bewertungsinstrument in der Praxis bei der psychologischen und sozialen Bewertung von Kindern mit Epilepsie eindeutig nachgewiesen werden. Die CBCL ist besonders gut geeignet, Externalisierung, regelverletzendes Verhalten, aggressives Verhalten und Aufmerksamkeitsprobleme zu erfassen (Bender 2008).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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.

Nicht zutreffend.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten

Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In den zu bewertenden Studien 232 und 311 waren folgende Subgruppenanalysen a priori im statistischen Analyseplan geplant:

Tabelle 4-9: A priori geplante Subgruppenanalysen der Studien 232 und 311

Subgruppenmerkmal	Ausprägung	Studie 232	Studie 311
Geschlecht	• Männlich • Weiblich	X	
Altersgruppe (Studie 232)	• 2 bis < 7 Jahre • 7 bis < 12 Jahre	X	
Altersgruppe (Studie 311)	• 4 bis < 7 Jahre • 7 bis < 12 Jahre		X
Anfallsform	• POS • PGTC • SGTC	X	X
Einnahme bzw. Nicht-Einnahme eines EIAED	• Ja • Nein	X	X
AED: Antiepileptikum; EIAED: enzyminduzierendes AED; POS: fokale Anfälle; PGTC: primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle; SGTC: sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle			

Da zur Bestimmung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) gegenüber der im AWG eingesetzten ZVT weder direkte noch adjustierte indirekte Vergleiche zur Verfügung stehen, werden keinen Subgruppenanalysen im Dossier dargestellt. Da die Zulassungsstudien 232 und 311 ohne Vergleichsarm durchgeführt wurden, können keine Interaktionsterme berechnet werden, um Subgruppeneffekte, die für die

Bewertung des Zusatznutzen bedeutsam sind, von Subgruppeneffekten, die für die Bewertung des Zusatznutzen nicht bedeutsam sind, zu unterscheiden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da für Perampanel im AWG Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) keine vergleichenden Studien vorlagen, wurde kein adjustierter indirekter Vergleich gerechnet.

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung lagen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vor. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Zulassungsstudien für Perampanel im AWG Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter

¹³ 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Epilepsie (IGE) ist ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator nicht möglich.

Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator stellen regelhaft keine valide Analysemethode dar und sind somit als Basis für eine Zusatznutzenbewertung üblicherweise nicht geeignet.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo
Keine					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Es liegen keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im bewertungsrelevanten AWG vor (Eisai Limited 2020). Stand der Information: 05.10.2020

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

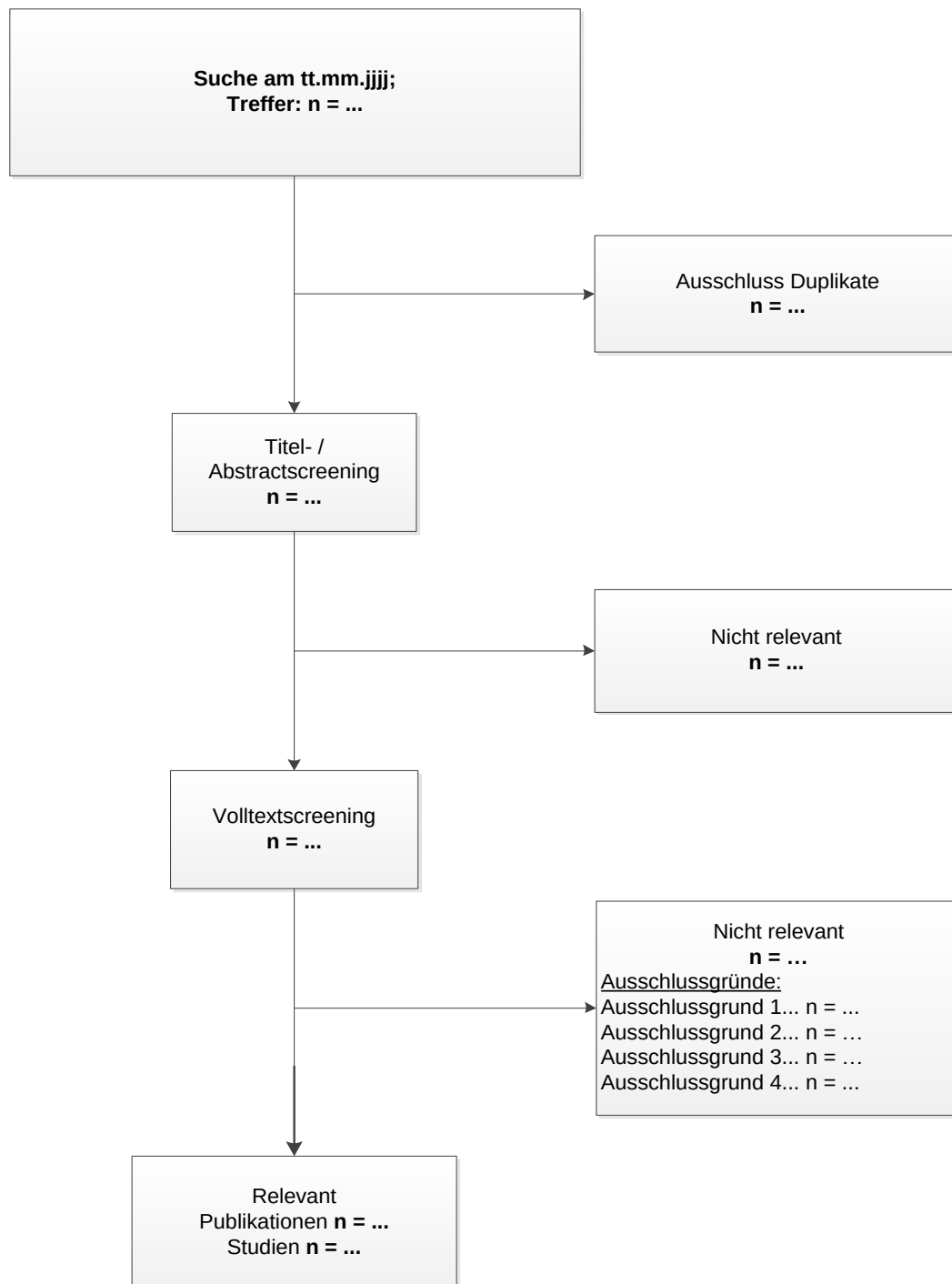


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

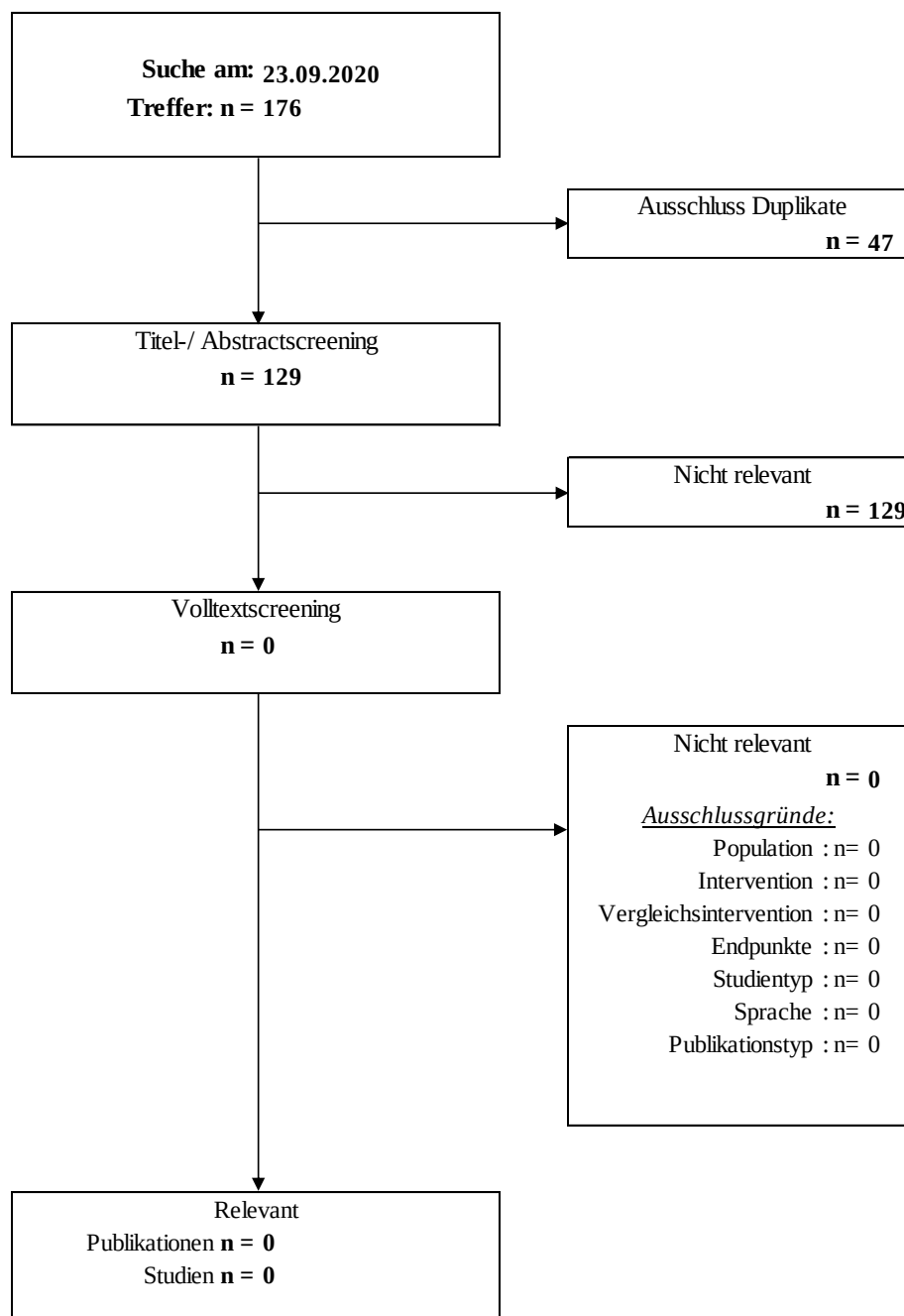


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Perampanel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-10) 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.

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
Keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern und den Studienergebnisdatenbanken wurde am 28.09.2020 (WHO-ICTRP), 29.09.2020 (clinicaltrials.gov, EUCTR) und 30.09.2020 (Arzneimittelinformationssystem (AMIS) und Clinical Data Portal der EMA) durchgeführt. Dabei wurden keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Bei der Suche auf der Internetseite des G-BA am 30.09.2020 wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-14: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. 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 4-15: 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/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Nicht zutreffend						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

Nicht zutreffend

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend					

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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
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 4-21: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
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 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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 Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

¹⁶ unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -23: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Nicht zutreffend

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

Nicht zutreffend

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- 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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
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 drei 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 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
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 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

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 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend					

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 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
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 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
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

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Im Folgenden werden die systematischen Suchen nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel dargestellt. Die Suchen wurden für beide Teilpopulationen gemeinsam durchgeführt.

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
Studie 311 E2007-G000-311 (NCT 02849626)	ja	ja	abgeschlossen	November 2016 bis Juli 2018	Perampanel 8 mg oder maximal tolerierte Dosis 1 x täglich als Zusatztherapie zu einer aus 1 bis 3 AED bestehenden Basistherapie bei Patienten, die kein EIAED in der Basistherapie haben und Perampanel 12 mg oder maximal tolerierte Dosis 1 x täglich als Zusatztherapie zu einer aus 1 bis 3 AED bestehenden Basistherapie bei Patienten, die ein EIAED in der Basistherapie hatten.
Studie 232 E2007-G000-232 (NCT 01527006)	ja	ja	abgeschlossen	Januar 2012 bis Mai 2014	Perampanel 0,18 mg/kg oder maximal tolerierte Dosis 1 x täglich als Zusatztherapie zu einer aus 1 bis 3 AED bestehenden Basistherapie
AED: Antiepileptikum; EIAED: Enzyminduzierendes Antiepileptikum (Eisai Inc. 2014, 2018)					

Der Stand der Information der Tabelle 4-34 ist der 30.09.2020.

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 23.09.2020 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A. Nachfolgend ist das

Flussdiagramm für die Recherche nach Studien zu Perampanel (

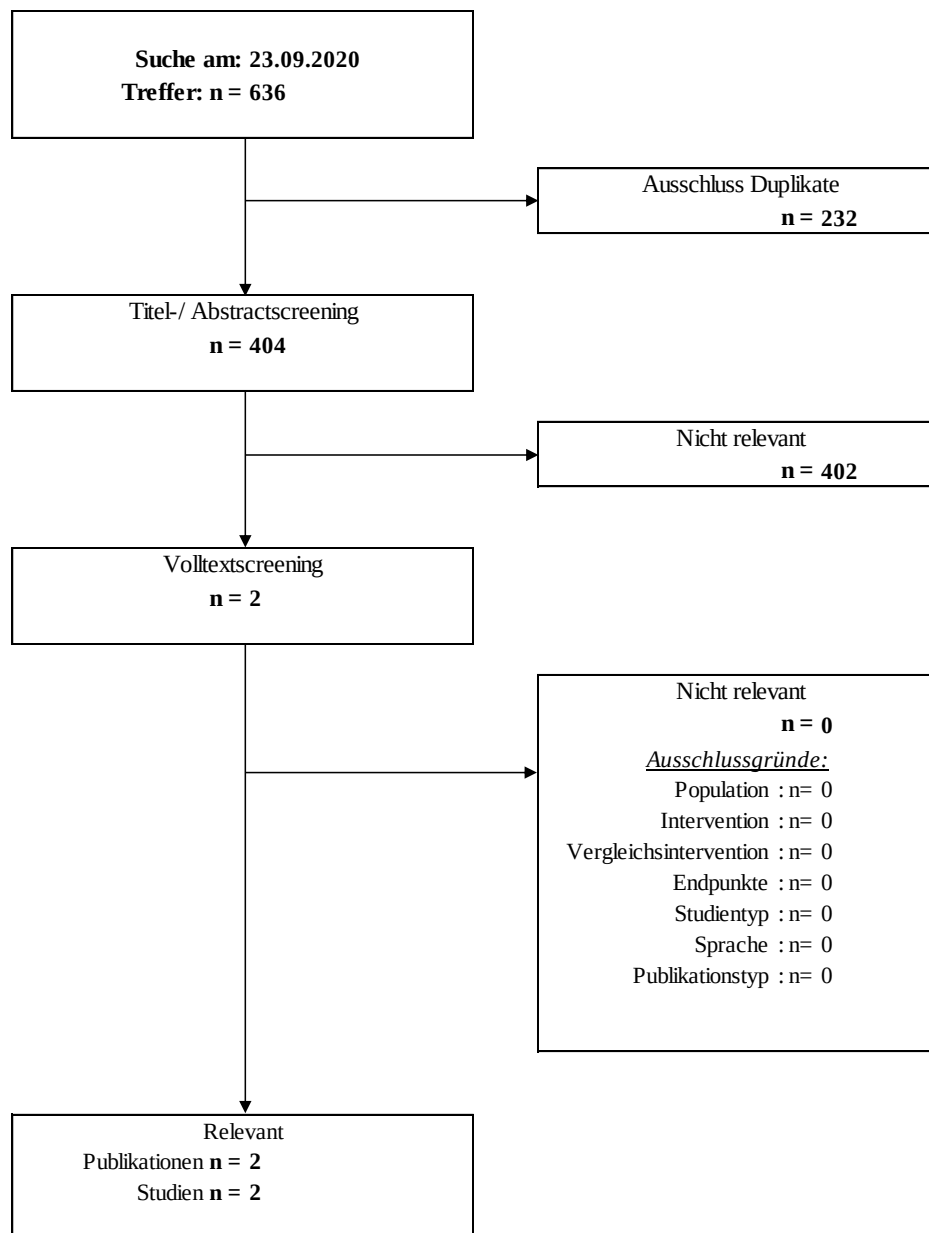


Abbildung 6) aufgeführt.

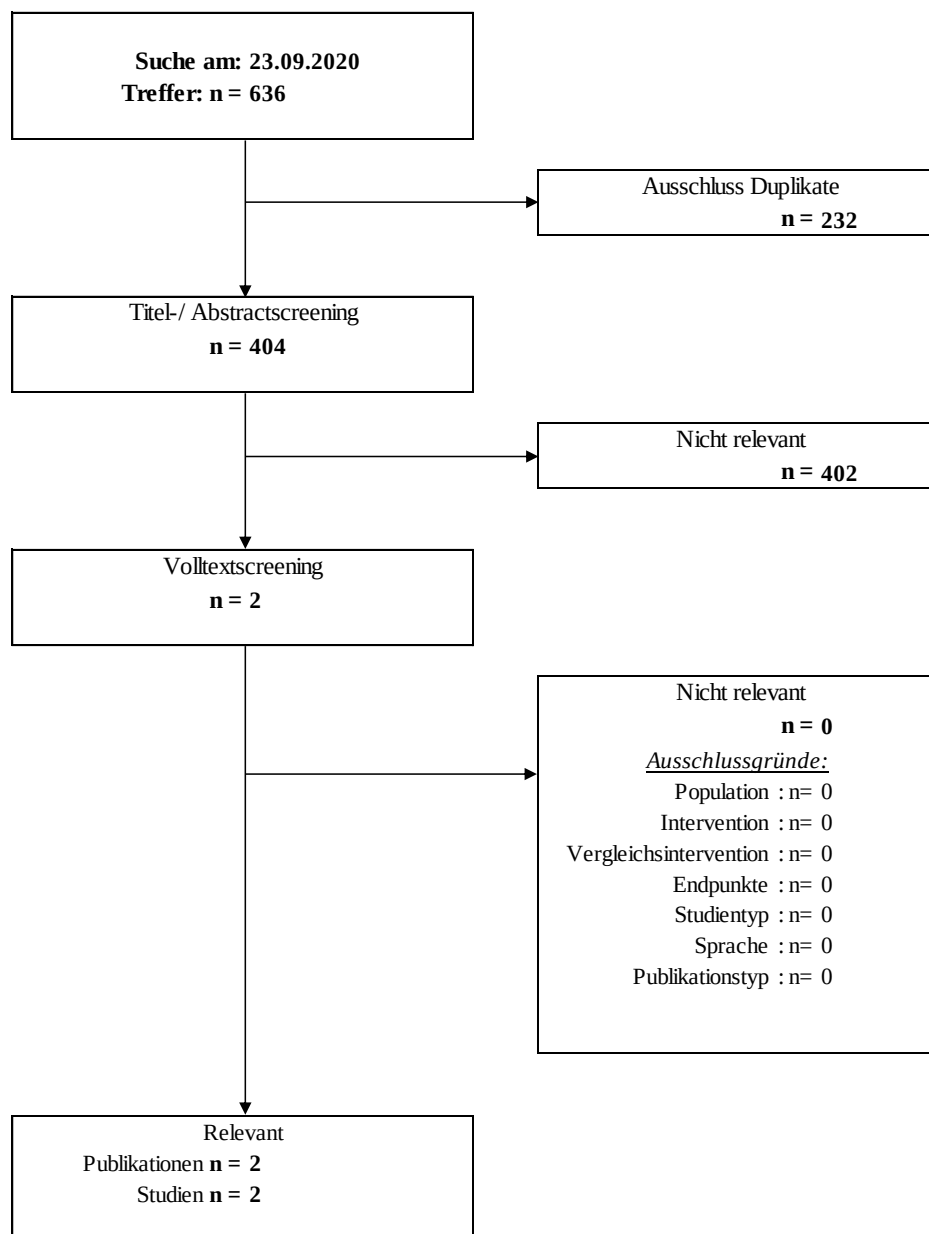


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel ergab 636 Treffer, darunter 232 Duplikate. Von den übrigen 404 Treffern wurden 402 nach Titel-/ Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Von den restlichen Publikationen wurden zwei nach Volltextscreening eingeschlossen. Somit konnten zwei für die Nutzenbewertung relevante Publikationen zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel identifiziert werden.

Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Perampanel

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)
311	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2020) EU-CTR (EU-CTR 0000b) WHO-ICTRP (Sillanpää 2011; WHO-ICTRP 2017b, 2019, 2020)	ja	ja	abgeschlossen
232	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov 2016) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2017a)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Der Stand der Information der Tabelle 4-35 ist der 28., 29. bzw. 30.09.2020. In der Studienergebnisdatenbank der EMA wurden keine Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet identifiziert. Bei der Recherche im Arzneimittelinformationssystem AMIce wurden keine Ergebnisberichte zu den eingeschlossenen Studien identifiziert.

Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im zu bewertenden Anwendungsgebiet

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Stand der Informationen: 30.09.2020

Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-37: Studienpool 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 und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
311	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. 2018)	ja (ClinicalTrials.gov 2020; EU-CTR 0000b; WHO-ICTRP 2017b, 2019, 2020)	ja (Fogarasi 2020)
232	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. 2014)	Ja (ClinicalTrials.gov 2016; EU-CTR 0000a; WHO-ICTRP 2017a)	ja (Renfro 2019)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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.

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

Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien-design	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
311	Multi-zentrische einarmige Open-Label Phase III-Studie mit einer offenen Anschlussstudie	Pädiatrische Patienten (Alter 4 bis < 12 Jahre) mit unzureichend kontrollierten fokalen oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die trotz der Einnahme von bis zu drei verschiedenen AEDs in gleichbleibender Dosierung weiterhin an Anfällen leiden	Perampanel 8 mg/Tag oder höchste tolerierte Dosis/Tag für Patienten, die keine EIAED als Teil der Basistherapie haben Perampanel bis zu 12 mg/Tag oder höchste tolerierte Dosis/Tag für Patienten, die ein EIAED als Teil der Basistherapie haben	Baselinephase: Bis zu vier Wochen ± 3 - Überprüfung der Eignung zur Studienteilnahme und Dokumentation der Anfallshäufigkeit Behandlungsphase: Bis zu 27 Wochen – Zusammengesetzt aus einer bis zu 11-wöchigen Titrations-Phase gefolgt von einer bis zu 12-wöchigen Erhaltungs-Phase und einer Nachbeobachtungs-Phase von vier Wochen - für Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen	58 Untersuchungszentren in 9 Ländern (Belgien, Frankreich, Japan, Lettland, Polen, Spanien, Südkorea, Ungarn und den USA). Kernstudie 16/11/2016 – 26/03/2018	Primäre Endpunkte: • Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • Bewertung der Wirksamkeit von Perampanel, gemessen an der mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen, am Anteil der Ansprechrate ($\geq 25\%$, $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$) und am Anteil der Personen, die für fokale und primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle Anfallsfreiheit erlangten • Beurteilung der Auswirkungen von Perampanel auf den Clinical Global Impression (CGI), gemessen am CGI of Improvement (CGI-I) • Bewertung der Auswirkungen von Perampanel auf Kognition, Verhalten, visuomotorische Fähigkeiten sowie Wachstum und Entwicklung bei Kindern während einer kurzfristigen (23 Wochen) und langfristigen (bis zu 52 Wochen) Behandlung. • Bewertung von Selbstmordgedanken und des Selbstmordverhaltens bei Kindern von sechs Jahren bis < 12 Jahren, gemessen anhand der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) innerhalb der 52-wöchigen Behandlung

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 232	Multi-zentrische, einarmige, Open-Label Phase-II-Pilotstudie mit einer offenen Anschlussstudie	Pädiatrischen Patienten (Alter 2 bis < 12 Jahre) mit unzureichend kontrollierten fokalen oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die trotz der Einnahme von bis zu drei verschiedenen AEDs in gleichbleibender Dosierung weiterhin an Anfällen leiden	Perampanel 0,18 mg/kg Körpergewicht pro Tag oder höchste tolerierte Dosis/Tag	Baselinephase: Zwei Wochen - Überprüfung der Eignung zur Studienteilnahme und Dokumentation der Anfallshäufigkeit Behandlungsphase: Bis zu 15 Wochen – Zusammengesetzt aus einer siebenwöchigen Titrationsphase gefolgt von einer vierwöchigen Erhaltungs-Phase und einer Nachbeobachtungs-Phase von vier Wochen - für Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnehmen. Die offene Anschlussstudie dauerte bis zu 41 Wochen.	15 Untersuchungszentren in den USA. Kernstudie 20/01/2012 – 05/05/2014	Primäre Endpunkte: • Evaluierung der PK von Perampanel nach oraler Suspensionsverabreichung Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • Evaluierung der kurz- und langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit der oralen Suspension von Perampanel bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren. • Evaluierung der kurz- und langfristigen Wirksamkeit der oralen Suspension von Perampanel bei pädiatrischen Patienten mit Epilepsie. • Evaluierung der langfristigen Auswirkungen der oralen Suspension von Perampanel auf das Wachstum bei Kindern. Wachstum und Entwicklung bei Kindern während einer kurzfristigen (11 Wochen) und langfristigen (bis zu 52 Wochen) Behandlung.
AED: Antiepileptikum; CGI: Clinical Global Impression; CGI-I: CGI of Improvement; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EIAED: Enzyminduzierendes Antiepileptikum; PK: Pharmakokinetik						

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C1 (POS)

Kategorie	Ausprägung	Studie 232	Studie 311
Geschlecht	Weiblich	13 (41,9 %)	77 (51,7 %)
	Männlich	18 (58,1 %)	72 (48,3 %)
Alter (Jahre)	N	31	149
	Mittelwert (Stdabw.)	8,1 (2,24)	8,1 (2,10)
	Median (Spannweite)	8,0 (4,0; 11,0)	8,0 (4,0; 11,0)
Altersgruppe	4 – < 7 Jahre	9 (29,0 %)	40 (26,8 %)
	7 – < 12 Jahre	22 (71,0 %)	109 (73,2 %)
Ethnische Gruppe	Weißer	24 (77,4 %)	70 (47,0 %)
	Schwarz oder Afro-Amerikaner	4 (12,9 %)	2 (1,3 %)
	Japaner	0 (0,0 %)	65 (43,6 %)
	Andere Asiaten	0 (0,0 %)	5 (3,4 %)
	Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
	Andere	3 (9,7 %)	2 (1,3 %)
	Angabe fehlt	0 (0,0 %)	4 (2,7 %)
Ethnizität	Hispanisch oder lateinamerikanisch	7 (22,6 %)	3 (2,0 %)
	Nicht Hispanisch oder lateinamerikanisch	24 (77,4 %)	141 (94,6 %)
	Angabe fehlt	0 (0,0 %)	5 (3,4 %)
Körpergewicht (kg)	N	31	149
	Mittelwert (Stdabw.)	31,0 (11,31)	28,1 (10,65)
	Median (Spannweite)	28,6 (12,3; 59,0)	24,8 (16,1; 64,7)
Körpergröße (cm)	N	29	149
	Mittelwert (Stdabw.)	129,3 (13,08)	126,7 (14,29)
	Median (Spannweite)	128,5 (104,1; 152,5)	125,5 (89,6; 157,8)
BMI (kg/m ²)	N	29	149
	Mittelwert (Stdabw.)	17,9 (3,03)	17,0 (3,38)
	Median (Spannweite)	16,8 (14,6; 27,1)	16,2 (10,8; 27,9)
Zeit seit Epilepsie-Diagnose in Jahren	N	31	149
	Mittelwert (Stdabw.)	5,2 (2,71)	5,7 (2,75)
	Median (Spannweite)	4,9 (0,7; 10,5)	5,6 (0,5; 11,9)
Aetiologie (primäre Ursache)	Kopfverletzungen / Schädeltrauma	3 (9,7 %)	6 (4,0 %)
	Infektion(en) des Zentralnervensystems	0 (0,0 %)	16 (10,7 %)
	Epilepsie in der Familienanamnese	3 (9,7 %)	3 (2,0 %)
	Schlaganfall	0 (0,0 %)	3 (2,0 %)

Kategorie	Ausprägung	Studie 232	Studie 311
	Strukturelle Anomalien des Gehirns oder Fehlbildungen	1 (3,2 %)	31 (20,8 %)
	Vaskuläre Anomalien des Gehirns	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)
	Angeborene Fehlbildungen	5 (16,1 %)	0 (0,0 %)
	Perinatale Ereignisse	0 (0,0 %)	14 (9,4 %)
	Genetische Prädisposition	0 (0,0 %)	6 (4,0 %)
	Unbekannt	17 (54,8 %)	60 (40,3 %)
	Sonstige	2 (6,5 %)	9 (6,0 %)
Vermutete Lokalisation des epileptogenen Areals (Studie 232)*	Temporallappen	12 (38,7 %)	
	Extra-temporal	11 (35,5 %)	
	Unklar	10 (32,3 %)	
Vermutete Lokalisation des epileptogenen Areals (Studie 311)*	Idiopathisch		16 (10,7 %)
	Symptomatisch		119 (79,9 %)
	Temporallappen		48 (32,2 %)
	Frontallappen		49 (32,9 %)
	Parietallappen		21 (14,1 %)
	Hinterhauptlappen		18 (12,1 %)
	Anderes Areal		27 (18,1 %)
	Angabe fehlt		14 (9,4 %)
Anfallsart (der letzten 2 Jahre)*	Fokale Anfälle	31 (100,0 %)	148 (99,3 %)
	Einfach-fokale Anfälle ohne motorische Symptome	1 (3,2 %)	19 (12,8 %)
	Einfach-fokale Anfälle mit motorischen Symptomen	6 (19,4 %)	46 (30,9 %)
	Komplex-fokale Anfälle	27 (87,1 %)	116 (77,9 %)
	Fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung	19 (61,3 %)	82 (55,0 %)
	Primär generalisierte Anfälle	6 (19,4 %)	24 (16,1 %)
	Absencen	3 (9,7 %)	9 (6,0 %)
	Myoklonische Anfälle	0 (0,0 %)	12 (8,1 %)
	Klonische Anfälle	0 (0,0 %)	6 (4,0 %)
	Tonische Anfälle	1 (3,2 %)	5 (3,4 %)
	Tonisch-klonische Anfälle	1 (3,2 %)	4 (2,7 %)
	Antonische Anfälle	2 (6,5 %)	9 (6,0 %)
	Nicht bestimmbare Anfälle	0 (0,0 %)	9 (6,0 %)

Kategorie	Ausprägung	Studie 232	Studie 311
Elektro-klinische Syndrome und andere Epilepsien	Absence-Epilepsie des Kindesalters	0 (0,0 %)	
	Juvenile Absence-Epilepsie	0 (0,0 %)	
	Juvenile myoklonische Epilepsie (Janz-Syndrom)	0 (0,0 %)	
	Lennox-Gastaut-Syndrom	1 (3,2 %)	
	Epilepsie mit myoklonisch astatischen Anfällen (Doose-Syndrom)	0 (0,0 %)	
	Dravet-Syndrom	0 (0,0 %)	
	Idiopathische fokale Epilepsie	5 (16,1 %)	
	Nicht-idiopathische fokale Epilepsie	0 (0,0 %)	
	Andere	2 (6,5 %)	
	Keine	23 (74,2 %)	
Anzahl der gleichzeitig eingenommenen AEDs	1 AED zu Baseline	7 (22,6 %)	27 (18,1 %)
	2 AEDs zu Baseline	17 (54,8 %)	83 (55,7 %)
	3 AEDs zu Baseline	7 (22,6 %)	39 (26,2 %)
Anzahl der gleichzeitig eingenommenen EIAEDs	1 EIAED zu Baseline	14 (45,2 %)	13 (8,7 %)
	2 EIAEDs zu Baseline	0 (0,0 %)	27 (18,1 %)
	3 EIAEDs zu Baseline	0 (0,0 %)	7 (4,7 %)
Anzahl der gleichzeitig eingenommenen nicht-EIAEDs	1 nicht-EIAED zu Baseline	13 (41,9 %)	14 (9,4 %)
	2 nicht-EIAEDs zu Baseline	13 (41,9 %)	56 (37,6 %)
	3 nicht-EIAEDs zu Baseline	3 (9,7 %)	32 (21,5 %)
*In diesen Kategorien sind Mehrfachnennungen unter den Ausprägungen möglich (...) diese Ausprägungen werden in den Tabellen ohne die Bezeichnung der Einheit aufgeführt BMI: Body-Mass-Index; EIAED: enzyminduzierende AED; Stdabw: Standardabweichung (Eisai Inc. 2014, 2018)			

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C2 (PGTC)

Kategorie	Ausprägung	Studie 232	Studie 311
Geschlecht	Weiblich	0 (0,0 %)	10 (40,0 %)
	Männlich	3 (100,0 %)	15 (60,0 %)
Alter (Jahre)	N	3	25
	Mittelwert (SD)	9,3 (2,08)	9,2 (1,59)
	Median (Spannweite)	10,0 (7,0; 11,0)	9,0 (7,0; 11,0)
Altersgruppe	4 – < 7 Jahre	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	7 – < 12 Jahre	3 (100,0 %)	25 (100,0 %)

Kategorie	Ausprägung	Studie 232	Studie 311
Ethnische Gruppe	Weißer	3 (100,0 %)	19 (76,0 %)
	Schwarz oder Afro-Amerikaner	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
	Japaner	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	Andere Asiaten	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
	Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	Andere	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
	Angabe fehlt	0 (0,0 %)	3 (12,0 %)
Ethnizität	Hispanisch oder lateinamerikanisch	0 (0,0 %)	6 (24,0 %)
	Nicht Hispanisch oder lateinamerikanisch	3 (100,0 %)	16 (64,0 %)
	Angabe fehlt	0 (0,0 %)	3 (12,0 %)
Körpergewicht (kg)	N	3	25
	Mittelwert (SD)	35,0 (14,58)	32,5 (11,58)
	Median (Spannweite)	38,0 (19,2; 47,9)	27,5 (19,8; 59,0)
Körpergröße (cm)	N	3	24
	Mittelwert (SD)	135,7 (21,11)	134,1 (12,59)
	Median (Spannweite)	145,0 (111,5; 150,5)	132,3 (115,0; 157,0)
BMI (kg/m ²)	N	3	24
	Mittelwert (SD)	18,3 (3,91)	17,9 (3,96)
	Median (Spannweite)	16,8 (15,4; 22,8)	16,0 (13,7; 27,5)
Zeit seit Epilepsie-Diagnose in Jahren	N	3	25
	Mittelwert (SD)	5,8 (3,00)	5,9 (3,86)
	Median (Spannweite)	4,4 (3,8; 9,3)	6,8 (0,5; 11,6)
Aetiologie (primäre Ursache)	Kopfverletzungen / Schädeltrauma	1 (33,3 %)	0 (0,0 %)
	Infektion(en) des Zentralnervensystems	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	Epilepsie in der Familienanamnese	0 (0,0 %)	3 (12,0 %)
	Schlaganfall	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	Strukturelle Anomalien des Gehirns oder Fehlbildungen	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
	Vaskuläre Anomalien des Gehirns	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	Angeborene Fehlbildung	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	Perinatale Ereignisse	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
	Genetische Prädisposition	0 (0,0 %)	4 (16,0 %)
	Unbekannt	2 (66,7 %)	15 (60,0 %)
	Sonstige	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)

Kategorie	Ausprägung	Studie 232	Studie 311
Vermutete Lokalisation des epileptogenen Areals (Studie 232)*	Temporallappen	0 (0,0 %)	
	Extra-temporal	0 (0,0 %)	
	Unklar	3 (100,0 %)	
Vermutete Lokalisation des epileptogenen Areals (Studie 311)*	Idiopathisch		12 (48,0 %)
	Symptomatisch		7 (28,0 %)
	Temporallappen		2 (8,0 %)
	Frontallappen		4 (16,0 %)
	Parietallappen		1 (4,0 %)
	Hinterhauptlappen		0 (0,0 %)
	Anderes Areal		2 (8,0 %)
	Angabe fehlt		6 (24,0 %)
Anfallsart (der letzten 2 Jahre)*	Fokale Anfälle	2 (66,7 %)	6 (24,0 %)
	Einfach-fokale Anfälle ohne motorische Symptome	0 (0,0 %)	4 (16,0 %)
	Einfach-fokale Anfälle mit motorischen Symptomen	0 (0,0 %)	5 (20,0 %)
	Komplex-fokale Anfälle	2 (66,7 %)	3 (12,0 %)
	Fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung	0 (0,0 %)	2 (8,0 %)
	Primär generalisierte Anfälle	3 (100,0 %)	25 (100,0 %)
	Absencen	1 (33,3 %)	12 (48,0 %)
	Myoklonische Anfälle	2 (66,7 %)	13 (52,0 %)
	Klonische Anfälle	0 (0,0 %)	7 (28,0 %)
	Tonische Anfälle	1 (33,3 %)	10 (40,0 %)
	Tonisch-klonische Anfälle	3 (100,0 %)	21 (84,0 %)
	Antonische Anfälle	1 (33,3 %)	4 (16,0 %)
	Nicht bestimmbare Anfälle	0 (0,0 %)	1 (4,0 %)
Elektro-klinische Syndrome und andere Epilepsien	Absence-Epilepsie des Kindesalters	0 (0,0 %)	
	Juvenile Absence-Epilepsie	0 (0,0 %)	
	Juvenile myoklonische Epilepsie (Janz-Syndrom)	0 (0,0 %)	
	Lennox-Gastaut-Syndrom	0 (0,0 %)	
	Epilepsie mit myoklonisch astatischen Anfällen (Doose-Syndrom)	0 (0,0 %)	
	Dravet-Syndrom	0 (0,0 %)	
	Idiopathische fokale Epilepsie	0 (0,0 %)	
	Nicht-idiopathische fokale Epilepsie	0 (0,0 %)	

Kategorie	Ausprägung	Studie 232	Studie 311
	Andere	2 (66,7 %)	
	Keine	1 (33,3 %)	
Anzahl der gleichzeitig eingenommenen AEDs	1 AED zu Baseline	1 (33,3 %)	7 (28,0 %)
	2 AEDs zu Baseline	1 (33,3 %)	13 (52,0 %)
	3 AEDs zu Baseline	1 (33,3 %)	5 (20,0 %)
Anzahl der gleichzeitig eingenommenen EIAEDs	1 EIAED zu Baseline	1 (33,3 %)	2 (8,0 %)
	2 EIAEDs zu Baseline	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	3 EIAEDs zu Baseline	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Anzahl der gleichzeitig eingenommenen nicht-EIAEDs	1 nicht-EIAED zu Baseline	2 (66,7 %)	5 (20,0 %)
	2 nicht-EIAEDs zu Baseline	0 (0,0 %)	13 (52,0 %)
	3 nicht-EIAEDs zu Baseline	1 (33,3 %)	5 (20,0 %)
*In diesen Kategorien sind Mehrfachnennungen unter den Ausprägungen möglich (...) diese Ausprägungen werden in den Tabellen ohne die Bezeichnung der Einheit aufgeführt AED: Antiepileptikum; BMI: Body-Mass-Index; EIAED: enzyminduzierende AED; SD: Standardabweichung (Eisai Inc. 2014, 2018)			

Studie 311

Studie 311 ist eine multizentrische einarmige Open-Label Phase III-Studie mit einer offenen Anschlussstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel als orale Suspension bei pädiatrischen Patienten untersucht wurden. Die Studie wurde durchgeführt an 58 Untersuchungszentren in neun Ländern (Belgien, Frankreich, Japan, Lettland, Polen, Spanien, Südkorea, den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und Ungarn). In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche pädiatrische Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie im Alter von vier bis 11 Jahren, die trotz Einnahme von bis zu drei verschiedenen AEDs in stabiler Dosierung weiterhin fokale oder primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle hatten. Insgesamt wurden 180 pädiatrische Patienten eingeschlossen, 149 Patienten mit fokalen Anfällen und 31 Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Alle Patienten wurden wie geplant ausgewertet.

Die Studie umfasste eine vierwöchige Baseline-Phase, in der die Anfallshäufigkeiten bei den Patienten dokumentiert wurden. Auf die Baseline-Phase erfolgte die Behandlungsphase. In der bis zu 11-wöchigen Titrations-Phase erhielten die Patienten einmal täglich Perampanel als orale Suspension. Bei Patienten, deren Basistherapie kein enzyminduzierendes AEDs enthielt, wurde gemäß ihrem individuellen klinischen Ansprechen in einzelnen Wochenschritten auf eine Tagesdosis von bis zu 8 mg/Tag auftitriert. Bei Patienten, deren Basistherapie ein enzyminduzierendes AED enthielt, wurde gemäß ihrem individuellen klinischen Ansprechen in einzelnen Wochenschritten auf eine Tagesdosis von bis zu 12 mg/Tag hochtitriert. Mit Ausnahme der Studienteilnehmer aus Japan konnte diese Dosis bei guter Verträglichkeit und unter der Annahme, dass der jeweilige Patient von einer weiteren Dosiserhöhung profitiert, überschritten werden. Anschließend erfolgte eine bis zu 12-wöchige Erhaltungs-Phase, in der

die Patienten einmal täglich Perampanel als orale Suspension gemäß der Dosierung, die zum Ende der Titrations-Phase erreicht wurde, vor dem Zubettgehen erhielten. Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer vierwöchigen Nachbeobachtungs-Phase, in der die Patienten keine Studienmedikation erhielten, zu einem abschließenden Untersuchungstermin.

Die offene Anschlussstudie hatte eine Dauer von bis zu 29 Wochen, an die sich eine bis zu vierwöchige Nachbeobachtungs-Phase anschloss.

Primäres Ziel der Studie war die Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel als orale Suspension als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten im Alter von vier bis 11 Jahren mit unzureichend kontrollierten fokalen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zu den sekundären Zielen der Studie gehörte, unter anderem, die Bewertung der Wirksamkeit von Perampanel, gemessen an der mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen, am Anteil der Ansprechraten ($\geq 25\%$, $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$) pro 28 Tage und am Anteil der Personen, die für unzureichend kontrollierte fokale und primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle Anfallsfreiheit erlangten, sowie die Bewertung der Auswirkung von Perampanel auf Kognition, Verhalten, visuomotorische Fähigkeiten sowie Wachstum und Entwicklung der pädiatrischen Patienten. Endpunkte zur Messung der Sicherheit waren vor allem die Art, Inzidenz und Schwere von UEs sowie die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs.

Alle Analysen der Sicherheit und Verträglichkeit wurden im Safety Analysis Set (SAS) durchgeführt. Die Sicherheitsdaten wurden gemäß dem „as treated-Prinzip“ unter Verwendung von deskriptiven Statistiken ausgewertet. Die Auswertung schließt eine Auswertung nach Altersgruppen (4 bis < 7 Jahre, ≥ 7 bis < 12 Jahre), nach Krankheitskohorten (fokale Anfälle, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle) und nach Vorhandensein bzw. Abwesenheit von enzyminduzierenden AEDs (EIAED) in der Basistherapie ein. Als erster Studientag für alle Auswertungen der Sicherheit und Verträglichkeit wurde das Datum der ersten Dosis der Studienmedikation festgesetzt.

Die Analysen zur Wirksamkeit wurden im Full Analysis Set (FAS) durchgeführt. Die Wirksamkeitsanalysen umfassen deskriptive Analysen der Veränderung der Anfallsfrequenz pro 28 Tage gegenüber dem Wert zu Studienbeginn sowie die Ansprechraten und den Anteil der Personen, die keine Anfälle hatten. Die Auswertung schließt eine Auswertung nach Altersgruppen (4 bis < 7 Jahre, ≥ 7 bis < 12 Jahre), nach Krankheitskohorten (fokale Anfälle, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle) und nach Vorhandensein bzw. Abwesenheit von EIAEDs in der Basistherapie ein. Als erster Studientag für alle Auswertungen der Wirksamkeit wurde das Datum der ersten Dosis der Studienmedikation festgesetzt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 311 wurde vornehmlich in Ländern durchgeführt, die im Hinblick auf ihre Gesellschaftssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen, und zwar Belgien, Frankreich, Japan, Lettland, Polen, Spanien, Südkorea, USA und Ungarn. Der

größte Teil der in der Studie behandelten Patienten gehörte der kaukasischen Ethnie (54,4 %) an. Es ist somit davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

Studie 232

Studie 232 ist eine multizentrische, einarmige Open-Label Phase II-Studie mit einer offenen Anschlussstudie, in der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel als orale Suspension bei pädiatrischen Patienten untersucht wurden. Die Studie wurde in 15 Untersuchungszentren in den USA durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche pädiatrische Patienten im Alter von zwei bis 11 Jahren mit einer diagnostizierten Epilepsie, die trotz Einnahme von bis zu drei verschiedenen AEDs in stabiler Dosierung weiterhin fokale oder primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle hatten. Insgesamt wurden 50 pädiatrische Patienten eingeschlossen: 28 Patienten in der Alterskohorte 1, pädiatrische Patienten im Alter von zwei bis sechs Jahren und 22 Patienten in der Alterskohorte 2, pädiatrische Patienten im Alter von sieben bis 11 Jahren.

Die Studie umfasste eine bis zu zweiwöchige Baseline-Phase, in der die Anfallshäufigkeiten bei den Patienten dokumentiert wurden. Auf die Baseline-Phase erfolgte die Behandlungsphase. In der siebenwöchigen Titrations-Phase erhielten die Patienten einmal täglich Perampanel als orale Suspension. Perampanel wurde vor dem Zubettgehen entsprechend dem individuellen Körpergewicht der Patienten verabreicht. Die Startdosis war 0,015 mg/kg Perampanel als orale Suspension und wurde individuell auftitriert, bis zu einer maximalen Tagesdosis von 0,18 mg/kg oder dem Erreichen der maximal patientenindividuell tolerierten Tagesdosis. Anschließend erfolgte eine vierwöchige Erhaltungs-Phase, in der die Patienten einmal täglich Perampanel als orale Suspension gemäß der Dosierung, die zum Ende der Titrations-Phase erreicht wurde, vor dem Zubettgehen erhielten. Während der gesamten Behandlungsphase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) wurden alle notwendigen Dosisanpassungen gemäß den Vorgaben des Titrationsschemas der Titrations-Phase um eine Dosisstufe nach oben oder unten vorgenommen. Die Dosis von Patienten mit einer Dosisreduktion konnte nicht wieder erhöht werden. Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer vierwöchigen Nachbeobachtungs-Phase, in der die Patienten keine Studienmedikation erhielten, zu einem abschließenden Untersuchungstermin.

Primäres Ziel der Studie war die Evaluierung der Pharmakokinetik von Perampanel als orale Suspension als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten im Alter von vier bis 11 Jahren mit unzureichend kontrollierten fokalen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zu den sekundären Zielen der Studie gehörte, unter anderem, die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel als orale Suspension bei pädiatrischen Patienten, die Bewertung der Wirksamkeit von Perampanel, gemessen an der mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen, am Anteil der Ansprechrate ($\geq 25\%$, $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$) und am Anteil der Personen, die für fokale und primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle Anfallsfreiheit erlangten, sowie die Bewertung der langfristigen Auswirkungen von Perampanel als orale Suspension auf das Wachstum der Kinder. Endpunkte

zur Messung der Sicherheit waren vor allem die Art, Inzidenz und Schwere von UE sowie die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

Alle Analysen der Sicherheit und Verträglichkeit wurden im Safety Analysis Set (SAS) durchgeführt. Die Sicherheitsdaten wurden gemäß dem „as treated-Prinzip“ unter Verwendung von deskriptiven Statistiken ausgewertet. Die Auswertung schließt eine Auswertung nach Altersgruppen (2 bis < 7 Jahre, ≥ 7 bis < 12 Jahre), nach Krankheitskohorten (fokale Anfälle, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle) und nach Vorhandensein bzw. Abwesenheit von EIAEDs in der Basistherapie ein. Als erster Studientag für alle Auswertungen der Sicherheit und Verträglichkeit wurde das Datum der ersten Dosis der Studienmedikation festgesetzt.

Die Analysen zur Wirksamkeit wurden im Full Analysis Set (FAS) durchgeführt. Die Wirksamkeitsanalysen umfassen deskriptive Analysen der Veränderung der Anfallsfrequenz pro 28 Tage gegenüber dem Wert zu Studienbeginn sowie die Ansprechrate und den Anteil der Personen, die keine Anfälle hatten. Die Auswertung schließt eine Auswertung nach Altersgruppen (2 bis < 7 Jahre, ≥ 7 bis < 12 Jahre), nach Krankheitskohorten (fokale Anfälle, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle) und nach Vorhandensein bzw. Abwesenheit von EIAEDs in der Basistherapie ein. Als erster Studientag für alle Auswertungen der Wirksamkeit wurde das Datum der ersten Dosis der Studienmedikation festgesetzt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie 232 wurde in den USA durchgeführt, sodass die Patienten im Hinblick auf ihr Gesellschaftssystem, ihre Kultur und Ethnologie mit der Bevölkerung von Deutschland grundsätzlich vergleichbar sind. Der größte Teil der in der Studie behandelten Patienten gehörte der kaukasischen Ethnie (80,0 %) an. Es ist somit davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext adäquat abbildet.

Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
232	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene für die Studie 311 entfällt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im Statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert.

Die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene für die Studie 232 entfällt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C1 (POS)

Studie	Reduktion der Anfalls-häufigkeit: „Anfälle gesamt“	Reduktion der Anfalls-häufigkeit: „Fokale Anfälle gesamt“	Reduktion der Anfalls-häufigkeit: „Komplex-fokale Anfälle gesamt“	Reduktion der Anfalls-häufigkeit: „Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt“	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten
311	ja	ja	ja	ja	ja
232	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen fokalen Anfällen erreichten	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen komplex-fokalen Anfällen erreichten	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen sekundär generalisierten tonisch-	Klinischer Gesamtein-druck der Veränderungen am Ende der Behandlung	EQ-5D-Y VAS

	klonischen Anfällen erreichten				
311	ja	ja	ja	ja	
232	ja	ja	ja	ja	nein
	Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule	Lafayette Grooved Pegboard Test	Child Behavior Check List (1.5/5)	Child Behavior Check List (6/18)	Verträglichkeit
311	ja	ja	ja	ja	ja
232	nein	nein	nein	nein	ja
	Verträglichkeit nach SOC und PT				
311	ja				
232	ja				

Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation C2 (PGTC)

Studie	Reduktion der Anfalls-häufigkeit: „Anfälle gesamt“	Reduktion der Anfalls-häufigkeit: „Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt“	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten	Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten	Klinischer Gesamteindruck der Veränderungen am Ende der Behandlung
311	ja	ja	ja	ja	ja
232	ja		ja	ja	ja
Studie	EQ-5D-Y VAS	Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule	Lafayette Grooved Pegboard Test	Child Behavior Check List (1.5/5)	Child Behavior Check List (6/18)
311	ja	ja	ja	ja	ja
232	nein	nein	nein	nein	nein
Studie	Verträglichkeit	Verträglichkeit nach SOC und PT			
311	ja	ja			
232	ja	ja			

4.3.2.3.3.1 Endpunkte zur Wirksamkeit von Perampanel - Weitere Untersuchungen**4.3.2.3.3.1.1 Reduktion der Anfallshäufigkeit: „Anfälle gesamt“**

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Erfassung der Anfälle. Standardisierung des Baselinewerts und der Verlaufswerte auf 28 Tage. Berichtet werden absolute und prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage der „Anfälle gesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 23), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvisite erfasst. "Anfälle gesamt" umfasst alle Anfälle, die bei den Patienten zu Studienbeginn auftraten. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert. Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanzahl der Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ zum Studienende (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert.
232	Erfassung der Anfälle. Standardisierung des Baselinewerts und der Verlaufswerte auf 28 Tage. Berichtet werden absolute und prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage der „Anfälle gesamt“ zwischen dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus bis zu 4 Wochen vor Visite 1) und dem Wert bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 11), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvisite erfasst. "Anfälle gesamt" umfasst alle Anfälle, die bei den Patienten zu Studienbeginn auftraten. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus 4 Wochen vor Visite 1). Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanzahl der Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ zum Studienende (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert.
LOCF: Last observation carried forward	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
232	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Anfälle gesamt" entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Studie 232

Bei der Studie 232 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Anfälle gesamt" entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-46: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Anfälle gesamt" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline			Ende der Studie		
	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311						
Perampanel und Basistherapie	149	105,7 (77,1; 134,3)	27,0 (0,5 – 1032,3)	149	68,5 (50,1; 87,0)	18,3 (0,0 – 674,6)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen Anfall hatten.						
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)						

Die Anzahl der Anfälle hat sich im Median von 27,0 Anfällen pro 28 Tage zu Studienbeginn auf 18,3 Anfällen pro 28 Tage zu Studienende (Woche 23) verbessert. Die Spannweite der Werte deutet darauf hin, dass die Mittelwertsdifferenz durch Ausreißer beeinflusst wird.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	149	66	44,3	24
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 44,3 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	149	40	26,8	24
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 26,8 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Tabelle 4-49: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Anfälle gesamt" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline			Ende der Studie		
	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311						
Perampanel und Basistherapie	25	88,8 (19,6; 158,0)	11,6 (1,0 - 812,0)	25	92,1 (14,2; 170,0)	7,9 (0,2 - 922,7)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen Anfall hatten.						
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)						

Die Anzahl der Anfälle hat sich im Median von 11,6 Anfällen pro 28 Tage zu Studienbeginn auf 7,9 Anfällen pro 28 Tage zu Studienende (Woche 23) verbessert. Die Spannweite der Werte deutet darauf hin, dass die Mittelwertsdifferenz durch Ausreißer beeinflusst wird.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	25	10	40,0	4
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 40,0 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	25	4	16,0	4
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 16,0 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Studie 232 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-52: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Anfälle gesamt" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline			Ende der Studie		
	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
232						
Perampanel und Basistherapie	30	65,3 (-3,6; 134,1)	7,3 (0,6 - 935,6)	30	170,4 (-111,9; 452,7)	3,7 (0,0 - 4326,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen Anfall hatten.						
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)						

Die Anzahl der Anfälle hat sich im Median von 7,3 Anfällen pro 28 Tage zu Studienbeginn auf 3,7 Anfällen pro 28 Tage zu Studienende (Woche 11) verbessert. Die Spannweite der Werte deutet darauf hin, dass die Mittelwertsdifferenz durch Ausreißer beeinflusst wird.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
232				
Perampanel und Basistherapie	30	20	66,7	4
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 66,7 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
232				
Perampanel und Basistherapie	30	14	46,7	4
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 46,7 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Studie 232 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Die Betrachtung der Teilpopulation C2 (PGTC) aus Studie 232 basiert auf drei Patienten. Damit liegen zu wenige Daten für eine aussagekräftige Analyse der Teilpopulation aus Studie 232 vor.

Die Ergebnisse der Studie 311 und 232 sind hinsichtlich der Endpunkte zur Beurteilung der Gesamthäufigkeit von Anfällen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.2.3.3.1.2 Reduktion der Anfallshäufigkeit: „Fokale Anfälle gesamt“

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Fokale Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Erfassung der Anfälle. Standardisierung des Baselinewerts und der Verlaufswerte auf 28 Tage. Berichtet werden absolute und prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage der „Fokale Anfälle gesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 23), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvisite erfasst. "Fokale Anfälle gesamt" umfasst alle fokalen Anfälle, die bei Patienten mit fokalen Anfällen zu Studienbeginn auftraten. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert. Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der fokalen Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ zum Studienende (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert.
232	Erfassung der Anfälle. Standardisierung des Baselinewerts und der Verlaufswerte auf 28 Tage. Berichtet werden absolute und prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage der „Fokale Anfälle gesamt“ zwischen dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus bis zu 4 Wochen vor Visite 1) und dem Wert bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 11), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvisite erfasst. "Fokale Anfälle gesamt" umfasst alle fokalen Anfälle, die bei Patienten mit fokalen Anfällen zu Studienbeginn auftraten. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus 4 Wochen vor Visite 1). Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der fokalen Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ zum Studienende (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert.
LOCF: Last Observation Carried Forward	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Fokale Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
232	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Fokale Anfälle gesamt" entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Studie 232

Bei der Studie 232 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Fokale Anfälle gesamt" entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-57: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Fokale Anfälle gesamt" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Baseline			Ende der Studie		
Studie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311						
Perampanel und Basistherapie	148	98,9 (70,4; 127,4)	25,2 (0,5 - 1028,5)	148	59,9 (43,5; 76,3)	14,7 (0,0 - 635,5)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen fokalen Anfall hatten.						
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)						

Die Anzahl der fokalen Anfälle hat sich im Median von 25,2 Anfällen pro 28 Tage zu Studienbeginn auf 14,7 Anfällen pro 28 Tage zu Studienende (Woche 23) verbessert. Die Spannweite der Werte deutet darauf hin, dass die Mittelwertsdifferenz durch Ausreißer beeinflusst wird.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	148	69	46,6	23
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen fokalen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 46,6 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	148	42	28,4	23
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen fokalen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 28,4 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C2 nicht zutreffend.

Studie 232 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-60: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Fokale Anfälle gesamt" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline			Ende der Studie		
	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
232						
Perampanel und Basistherapie	30	43,7 (2,8; 84,6)	5,6 (0,6 - 484,9)	30	58,8 (-33,1; 150,6)	3,5 (0,0 - 1414,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen fokalen Anfall hatten.						
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)						

Die Anzahl der fokalen Anfälle hat sich im Median von 7,3 Anfällen pro 28 Tage zu Studienbeginn auf 3,7 Anfällen pro 28 Tage zu Studienende (Woche 11) verbessert. Die Spannweite der Werte deutet darauf hin, dass die Mittelwertsdifferenz durch Ausreißer beeinflusst wird.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
232				
Perampanel und Basistherapie	30	21	70,0	4
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen fokalen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 70,0 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 75\%$) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
232				
Perampanel und Basistherapie	30	15	50,0	4
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen fokalen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 50,0 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 75\%$. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Studie 232 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C2 nicht zutreffend.

Die Ergebnisse der Studie 311 und 232 sind hinsichtlich der Endpunkte zur Beurteilung der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.3 Reduktion der Anfallshäufigkeit: "Komplex-fokale Anfälle gesamt" – 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 4-63: Operationalisierung für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Komplex-fokale Anfälle gesamt"– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Erfassung der Anfälle. Standardisierung des Baselinewerts und der Verlaufswerte auf 28 Tage. Berichtet werden absolute und prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage der „Komplex-fokale Anfälle gesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvsiste der Behandlungsphase (Woche 23), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvsiste erfasst. "Komplex-fokale Anfälle gesamt" umfasst alle komplex-fokalen Anfälle, die bei Patienten mit komplex-fokalen Anfällen zu Studienbeginn auftraten. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvsiste der Behandlungsphase (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert. Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der komplex-fokalen Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ zum Studienende (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert.
232	Erfassung der Anfälle. Standardisierung des Baselinewerts und der Verlaufswerte auf 28 Tage. Berichtet werden absolute und prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage der „Komplex-fokale Anfälle gesamt“ zwischen dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus bis zu 4 Wochen vor Visite 1) und dem Wert bei der letzten Studienvsiste der Behandlungsphase (Woche 11), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvsiste erfasst. "Komplex-fokale Anfälle gesamt" umfasst alle komplex-fokalen Anfälle, die bei Patienten mit komplex-fokalen Anfällen zu Studienbeginn auftraten. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvsiste der Behandlungsphase (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus 4 Wochen vor Visite 1). Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der komplex-fokalen Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ zum Studienende (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert.
LOCF: Last Observation Carried Forward	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Komplex-fokale Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
232	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Komplex-fokale Anfälle gesamt" entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Studie 232

Bei der Studie 232 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Komplex-fokale Anfälle gesamt" entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-65: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Komplex-fokale Anfälle gesamt" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Baseline			Ende der Studie		
Studie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311						
Perampanel und Basistherapie	97	72,0 (42,0; 102,0)	16,6 (0,3 - 932,6)	97	51,2 (32,8; 69,5)	10,7 (0,0 - 442,5)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen komplex-fokalen Anfall hatten.						
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)						

Die Anzahl der komplex-fokalen Anfälle hat sich im Median von 16,6 Anfällen pro 28 Tage zu Studienbeginn auf 10,7 Anfällen pro 28 Tage zu Studienende (Woche 23) verbessert. Die Spannweite der Werte deutet darauf hin, dass die Mittelwertsdifferenz durch Ausreißer beeinflusst wird.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Komplex-fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	97	40	41,2	18
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen komplex-fokalen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 41,2 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Komplex-fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	97	31	32,0	18
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen komplex-fokalen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 32 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C2 nicht zutreffend.

Studie 232 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-68: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Komplex-fokale Anfälle gesamt" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline			Ende der Studie		
	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
232						
Perampanel und Basistherapie	25	43,3 (-5,8; 92,4)	4,8 (0,6 - 484,9)	25	65,8 (-44,4; 176,1)	2,5 (0,0 - 1414,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen komplex-fokalen Anfall hatten.						
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)						

Die Anzahl der komplex-fokalen Anfälle hat sich im Median von 4,8 Anfällen pro 28 Tage zu Studienbeginn auf 2,5 Anfällen pro 28 Tage zu Studienende (Woche 11) verbessert. Die Spannweite der Werte deutet darauf hin, dass die Mittelwertsdifferenz durch Ausreißer beeinflusst wird.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Komplex-fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
232				
Perampanel und Basistherapie	25	16	64,0	3
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen komplex-fokalen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 64,0 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 50\%$. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Komplex-fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um $\geq 75\%$) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
232				
Perampanel und Basistherapie	25	14	56,0	3
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen komplex-fokalen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 56,0 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Studie 232 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C2 nicht zutreffend.

Die Ergebnisse der Studie 311 und 232 sind hinsichtlich der Endpunkte zur Beurteilung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.4 Reduktion der Anfallshäufigkeit "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle" – 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 4-71: Operationalisierung für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Erfassung der Anfälle. Standardisierung des Baselinewerts und der Verlaufswerte auf 28 Tage. Berichtet werden absolute und prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage der „Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 23), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvisite erfasst. "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" umfasst alle sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle, die bei Patienten mit sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zu Studienbeginn auftraten. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert. Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ zum Studienende (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert.
232	Erfassung der Anfälle. Standardisierung des Baselinewerts und der Verlaufswerte auf 28 Tage. Berichtet werden absolute und prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage der „Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt“ zwischen dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus bis zu 4 Wochen vor Visite 1) und dem Wert bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 11), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvisite erfasst. "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" umfasst alle sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle, die bei Patienten mit sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zu Studienbeginn auftraten. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus 4 Wochen vor Visite 1). Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ zum Studienende (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert.
LOCF: Last Observation Carried Forward	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
232	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Studie 232

Bei der Studie 232 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-73: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline			Ende der Studie		
	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311						
Perampanel und Basistherapie	54	58,0 (31,5; 84,5)	10,6 (1,0 - 483,3)	54	29,0 (14,2; 43,8)	5,0 (0,0 - 286,8)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfall hatten.						
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)						

Die Anzahl der sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle hat sich im Median von 10,6 Anfällen pro 28 Tage zu Studienbeginn auf 5,0 Anfällen pro 28 Tage zu Studienende (Woche 23) verbessert. Die Spannweite der Werte deutet darauf hin, dass die Mittelwertsdifferenz durch Ausreißer beeinflusst wird.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	54	35	64,8	5
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 64,8 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	54	20	37,0	5
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 37,0 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C2 nicht zutreffend.

Studie 232 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-76: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Baseline			Ende der Studie		
Studie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
232						
Perampanel und Basistherapie	16	6,4 (1,8; 11,0)	2,2 (0,6 - 28,8)	16	2,1 (-0,3; 4,5)	0,0 (0,0 - 19,6)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfall hatten.						
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)						

Die Anzahl der sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle hat sich im Median von 4,8 Anfällen pro 28 Tage zu Studienbeginn auf 2,5 Anfällen pro 28 Tage zu Studienende (Woche 11) verbessert. Die Spannweite der Werte deutet darauf hin, dass die Mittelwertsdifferenz durch Ausreißer beeinflusst wird.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
232				
Perampanel und Basistherapie	16	13	81,2	2
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 81,2 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
232				
Perampanel und Basistherapie	16	11	68,8	2
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 68,8 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Studie 232 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C2 nicht zutreffend.

Die Ergebnisse der Studie 311 und 232 sind hinsichtlich der Endpunkte zur Beurteilung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.5 Reduktion der Anfallshäufigkeit "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle" – 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 4-79: Operationalisierung für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Erfassung der Anfälle. Standardisierung des Baselinewerts und der Verlaufswerte auf 28 Tage. Berichtet werden absolute und prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage der „Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt“ zwischen dem Baselinewert und dem Wert bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 23), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvisite erfasst. "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" umfasst alle primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle, die bei Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zu Studienbeginn auftraten. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert. Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ zum Studienende (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert.
232	Erfassung der Anfälle. Standardisierung des Baselinewerts und der Verlaufswerte auf 28 Tage. Berichtet werden absolute und prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage der „Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt“ zwischen dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus bis zu 4 Wochen vor Visite 1) und dem Wert bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 11), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvisite erfasst. "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" umfasst alle primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle, die bei Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zu Studienbeginn auftraten. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus 4 Wochen vor Visite 1). Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle pro 28 Tage um $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$ zum Studienende (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert.
LOCF: Last Observation Carried Forward	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
232	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Studie 232

Bei der Studie 232 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der Anfallshäufigkeit für "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C1 nicht zutreffend.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Tabelle 4-81: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline			Ende der Studie		
	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311						
Perampanel und Basistherapie	19	9,3 (3,1; 15,6)	3,1 (0,9 - 50,2)	19	8,9 (2,1; 15,6)	0,9 (0,0 - 47,4)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen primär generalisierten tonische-klonischen Anfall hatten.						
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)						

Die Anzahl der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle hat sich im Median von 3,1 Anfällen pro 28 Tage zu Studienbeginn auf 0,9 Anfällen pro 28 Tage zu Studienende (Woche 23) verbessert. Die Spannweite der Werte deutet darauf hin, dass die Mittelwertsdifferenz durch Ausreißer beeinflusst wird.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	19	12	63,2	4
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen primär generalisierten tonisch-klonischen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 63,2 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 50 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Responder Rate bei "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	19	10	52,6	4
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen primär generalisierten tonisch-klonischen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 52,6 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um ≥ 75 %. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Studie 232 – Teilpopulation C1 (POS)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C1 nicht zutreffend

Studie 232 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Die Betrachtung der Teilpopulation C2 (PGTC) aus Studie 232 basiert auf 2 Patienten. Damit liegen zu wenige Daten für eine aussagekräftige Analyse der Teilpopulation aus Studie 232 vor.

Die Ergebnisse der Studie 311 sind hinsichtlich der Endpunkte zur Beurteilung der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.6 Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten – 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 4-84: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Erfassung der Anfälle. Standardisierung des Baselinewerts und der Verlaufswerte auf 28 Tage. Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um 100 %), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvisite erfasst. "Anfälle gesamt" umfasst alle Anfälle, die bei Patienten zu Studienbeginn auftraten. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert. Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanzahl der Anfälle pro 28 Tage um 100 % zum Studienende (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert.
232	Erfassung der Anfälle. Standardisierung des Baselinewerts und der Verlaufswerte auf 28 Tage. Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um 100 %), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvisite erfasst. "Anfälle gesamt" umfasst alle Anfälle, die bei Patienten zu Studienbeginn auftraten. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus 4 Wochen vor Visite 1). Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanzahl der Anfälle pro 28 Tage um 100 % zum Studienende (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert.
LOCF: Last Observation Carried Forward	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
232	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten, entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Als Sensitivitätsanalyse wurde der Endpunkt auch noch im Completer-Set untersucht. Das LOCF-Verfahren wurde dabei nicht angewendet, um fehlende Werte zum Studienende zu imputieren. Patienten, die nicht bis zum vorgesehenen Studienende teilgenommen hatten, wurden als nicht anfallsfrei gewertet.

Studie 232

Bei der Studie 232 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	149	16	10,7	24
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 16 pädiatrische Patienten (10,7 %) Anfallsfreiheit von allen Anfällen. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-87: Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	122	14	11,5	1
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Completer-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF)*. *Bei Patienten bei, denen die Gesamtdauer der Erhaltungs-Phase weniger als 8 Wochen betrug, wurden die Tagebucheinträge der letzten 8 Wochen während der Titrations- und Erhaltungs-Phase zusammengefasst und zur Berechnung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage für Erhaltungs-Phasen-LOCF verwendet.				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Die Analyse des Completer-Sets hinsichtlich des Endpunkts Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten, zeigt einen vergleichbaren Anteil an pädiatrischen Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten (11,5 %), wie die Auswertung mittels LOCF als Imputationsmethode.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Tabelle 4-88: Ergebnisse für die Anfallsfreiheit von "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	25	4	16,0	4
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten vier pädiatrische Patienten (16,0 %) Anfallsfreiheit von allen Anfällen. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Anfallsfreiheit von "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	20	4	20,0	0
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Completer-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF)*. *Bei Patienten, bei denen die Gesamtdauer der Erhaltungs-Phase weniger als 8 Wochen betrug, wurden die Tagebucheinträge der letzten 8 Wochen während der Titrations- und Erhaltungs-Phase zusammengefasst und zur Berechnung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage für Erhaltungs-Phasen-LOCF verwendet.				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Die Analyse des Completer-Sets hinsichtlich des Endpunkts Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten, zeigt einen vergleichbaren Anteil an pädiatrischen Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten (20,0 %), wie die Auswertung mittels LOCF als Imputationsmethode.

Studie 232 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-90: Ergebnisse für die Anfallsfreiheit von "Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
232				
Perampanel und Basistherapie	30	7	23,3	4
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten sieben pädiatrische Patienten (23,3 %) Anfallsfreiheit von allen Anfällen. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Studie 232 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Die Betrachtung der Teilpopulation C2 (PGTC) aus Studie 232 basiert auf drei Patienten, von denen einer Anfallsfreiheit erreicht hatte. Damit liegen zu wenige Daten für eine aussagekräftige Analyse der Teilpopulation aus Studie 232 vor.

Die Ergebnisse der Studie 311 und 232 sind hinsichtlich des Endpunkts Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von allen Anfällen erreichten, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.7 Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten – 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 4-91: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um 100 %), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvsiste erfasst. "Fokale Anfälle gesamt" umfasst alle fokalen Anfälle. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvsiste der Behandlungsphase (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert. Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Foward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanzahl der fokalen Anfälle pro 28 Tage um 100 % zum Studienende (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert.
232	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um 100 %), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvsiste erfasst. "Fokale Anfälle gesamt" umfasst alle fokalen Anfälle. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvsiste der Behandlungsphase (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus 4 Wochen vor Visite 1). Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Foward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanzahl der fokalen Anfälle pro 28 Tage um 100 % zum Studienende (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert.
LOCF: Last Observation Carried Forward	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
232	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten, entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Als Sensitivitätsanalyse wurde der Endpunkt auch noch im Completer-Set untersucht. Das LOCF-Verfahren wurde dabei nicht angewendet, um fehlende Werte zum Studienende zu imputieren. Patienten, die nicht bis zum vorgesehenen Studienende teilgenommen hatten, wurden als nicht anfallsfrei gewertet.

Studie 232

Bei der Studie 232 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten, entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-93: Ergebnisse für die Anfallsfreiheit von "Fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	148	17	11,5	23
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen fokalen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 17 pädiatrische Patienten (11,5 %) Anfallsfreiheit von allen fokalen Anfällen. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-94: Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von fokalen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	121	15	12,4	0
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Completer-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen fokalen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF). *Bei Patienten, bei denen die Gesamtdauer der Erhaltungs-Phase weniger als 8 Wochen betrug, wurden die Tagebucheinträge der letzten 8 Wochen während der Titrations- und Erhaltungs-Phase zusammengefasst und zur Berechnung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage für Erhaltungs-Phasen-LOCF verwendet.				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Die Analyse des Completer-Sets hinsichtlich des Endpunkts Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten, zeigt einen vergleichbaren Anteil an pädiatrischen Patienten die Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten (12,4 %), wie die Auswertung mittels LOCF als Imputationsmethode.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C2 nicht zutreffend.

Studie 232 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
232				
Perampanel und Basistherapie	30	8	26,7	4
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen fokalen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten acht pädiatrische Patienten (26,7 %) Anfallsfreiheit von allen fokalen Anfällen. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Studie 232 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C2 nicht zutreffend.

Die Ergebnisse der Studie 311 und 232 sind hinsichtlich des Endpunkts Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.8 Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen erreichten – 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 4-96: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen erreichten (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um 100 %), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvsiste erfasst. "Komplex-fokale Anfälle gesamt" umfasst komplex-fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvsiste der Behandlungsphase (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert. Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Foward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanzahl der komplex-fokalen Anfälle pro 28 Tage um 100 % zum Studienende (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert.
232	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen erreichten (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um 100 %), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvsiste erfasst. "Komplex-fokale Anfälle gesamt" umfasst komplex-fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvsiste der Behandlungsphase (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus 4 Wochen vor Visite 1). Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Foward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanzahl der komplex-fokalen Anfälle pro 28 Tage um 100 % zum Studienende (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert.
LOCF: Last Observation Carried Forward	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
232	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen erreichten, entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Als Sensitivitätsanalyse wurde der Endpunkt auch noch im Completer-Set untersucht. Das LOCF-Verfahren wurde dabei nicht angewendet, um fehlende Werte zum Studienende zu imputieren. Patienten, die nicht bis zum vorgesehenen Studienende teilgenommen hatten, wurden als nicht anfallsfrei gewertet.

Studie 232

Bei der Studie 232 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen erreichten, entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Komplex-fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	97	15	15,5	18
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen komplex-fokalen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 15 pädiatrische Patienten (15,5 %) Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Komplex-fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	76	14	18,4	0
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Completer-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen komplex-fokalen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).* *Bei Patienten, bei denen die Gesamtdauer der Erhaltungs-Phase weniger als 8 Wochen betrug, wurden die Tagebucheinträge der letzten 8 Wochen während der Titrations- und Erhaltungs-Phase zusammengefasst und zur Berechnung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage für Erhaltungs-Phasen-LOCF verwendet.				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Die Analyse des Completer-Sets hinsichtlich des Endpunkts Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen erreichten, zeigt einen vergleichbaren Anteil an pädiatrischen Patienten, die Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen erreichten (18,4 %), wie die Auswertung mittels LOCF als Imputationsmethode.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C2 nicht zutreffend.

Studie 232 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Komplex-fokale Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
232				
Perampanel und Basistherapie	25	10	40,0	3
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen komplex-fokalen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 10 pädiatrische Patienten (40,0 %) Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation-Verfahren

Studie 232 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C2 nicht zutreffend.

Die Ergebnisse der Studie 311 und 232 sind hinsichtlich des Endpunkts Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen erreichten, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.9 Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten – 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 4-101: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
311	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 %), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvisite erfasst. "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" umfasst ausschließlich sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert. Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanzahl der sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle pro 28 Tage um 100 % zum Studienende (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert.
232	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 %), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvisite erfasst. "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" umfasst ausschließlich sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvisite der Behandlungsphase (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus 4 Wochen vor Visite 1). Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanzahl sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 % zum Studienende (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert.
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
232	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten, entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Als Sensitivitätsanalyse wurde der Endpunkt auch noch im Completer-Set untersucht. Das LOCF-Verfahren wurde dabei nicht angewendet, um fehlende Werte zum Studienende zu imputieren. Patienten, die nicht bis zum vorgesehenen Studienende teilgenommen hatten, wurden als nicht anfallsfrei gewertet.

Studie 232

Bei der Studie 232 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten, entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	54	10	18,5	5
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 10 pädiatrische Patienten (18,5 %) Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-104: Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	48	8	16,7	0
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Completer-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).* *Bei Patienten, bei denen die Gesamtdauer der Erhaltungs-Phase weniger als 8 Wochen betrug, wurden die Tagebucheinträge der letzten 8 Wochen während der Titrations- und Erhaltungs-Phase zusammengefasst und zur Berechnung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage für Erhaltungs-Phasen-LOCF verwendet.				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden				

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Die Analyse des Completer-Sets hinsichtlich des Endpunkts Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten, zeigt einen vergleichbaren Anteil an pädiatrischen Patienten, die Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (16,7 %), wie die Auswertung mittels LOCF als Imputationsmethode.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C2 nicht zutreffend.

Studie 232 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
232				
Perampanel und Basistherapie	16	10	62,5	2
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 10 pädiatrische Patienten (62,5 %) Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Studie 232 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C2 nicht zutreffend.

Die Ergebnisse der Studie 311 und 232 sind hinsichtlich des Endpunkts Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.10 Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten – 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 4-106: Operationalisierung des prozentualen Anteils an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 %), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvsiste erfasst. "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" umfasst ausschließlich primäre generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvsiste der Behandlungsphase (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert. Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanzahl der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle pro 28 Tage um 100 % zum Studienende (Woche 23) gegenüber dem Baselinewert.
232	Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 %), ermittelt aus den Anfallstagebüchern. Die Tagebücher wurden bei jeder Studienvsiste erfasst. "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle gesamt" umfasst ausschließlich primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Analysiert wurde die Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage bei der letzten Studienvsiste der Behandlungsphase (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert (Vorbehandlungsphase plus 4 Wochen vor Visite 1). Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren (Last Observation Carried Forward) imputiert. Die Responderrate wird definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamtanzahl primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 % zum Studienende (Woche 11) gegenüber dem Baselinewert.
LOCF: Last Observation Carried Forward	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
232	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten, entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Als Sensitivitätsanalyse wurde der Endpunkt auch noch im Completer-Set untersucht. Das LOCF-Verfahren wurde dabei nicht angewendet, um fehlende Werte zum Studienende zu imputieren. Patienten, die nicht bis zum vorgesehenen Studienende teilgenommen hatten, wurden als nicht anfallsfrei gewertet.

Studie 232

Bei der Studie 232 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten, entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C1 nicht zutreffend.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Anfallsfreiheit von "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	19	10	52,6	4
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen primär generalisierten tonisch-klonischen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Unter der Behandlung mit Perampanel erreichten 10 pädiatrische Patienten (52,6 %) Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des LOCF-Verfahren zur Imputation.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Anfallsfreiheit "Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle" (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28 Tage um 100 %) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	14	9	64,3	0
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Completer-Sets. Es wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die während der Baseline-Phase mindestens einen primär generalisierten tonisch-klonischen Anfall hatten. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
*Bei Patienten, bei denen die Gesamtdauer der Erhaltung-Pphase weniger als 8 Wochen betrug, wurden die Tagebucheinträge der letzten 8 Wochen während der Titrations- und Erhaltungs-Phase zusammengefasst und zur Berechnung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage für Erhaltungs-Phasen-LOCF verwendet.				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Die Analyse des Completer-Sets hinsichtlich des Endpunkts Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten, zeigt einen vergleichbaren Anteil an pädiatrischen Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten (64,3 %), wie die Auswertung mittels LOCF als Imputationsmethode.

Studie 232 – Teilpopulation C1 (POS)

Der Endpunkt ist auf Teilpopulation C1 nicht zutreffend.

Studie 232 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Die Betrachtung der Teilpopulation C2 (PGTC) aus Studie 232 basiert auf 2 Patienten, von denen einer Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichte. Damit liegen zu wenige Daten für eine aussagekräftige Analyse der Teilpopulation aus Studie 232 vor.

Die Ergebnisse der Studie 311 sind hinsichtlich des Endpunkts Prozentualer Anteil an Patienten, die Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1.11 Klinischer Gesamteindruck der Veränderungen am Ende der Behandlung – 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 4-110: Operationalisierung des Endpunkts „Klinischer Gesamteindruck der Veränderungen am Ende der Behandlung“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Die CGI-S-Skala misst den Schweregrad der Erkrankung auf einer 7 Punkte umfassenden Skala. Da die CGI-S Skala keine Aussage zur Verlaufskontrolle enthält, wird diese im folgenden Abschnitt nicht dargestellt. Mit der CGI-I Skala wird die Verbesserung der Krankheitssymptomatik zu bestimmten Zeitpunkten beurteilt. Dabei wird ein Score von 1 bei sehr starker Verbesserung und ein Score von 7 bei sehr starker Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks vergeben. Für jeden Patienten wurde der CGI-S vom behandelnden Arzt zu Visite 2 und der CGI-I zu Visite 9 (Woche 23) erfasst. Für Patienten, die frühzeitig die Studie abbrachen, wurde der CGI-I bei der abschließenden Studienvisite erfasst. Als Responder werden die Patienten definiert, die zu Behandlungsende einen CGI-I Wert von 1 „sehr deutliche Verbesserung“ oder 2 „deutliche Verbesserung“ erreichen. Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren imputiert.
232	Die CGI-S-Skala misst den Schweregrad der Erkrankung auf einer 7 Punkte umfassenden Skala. Da die CGI-S Skala keine Aussage zur Verlaufskontrolle enthält, wird diese im folgenden Abschnitt nicht dargestellt. Mit der CGI-I Skala wird die zeitliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik zu bestimmten Zeitpunkten beurteilt. Dabei wird ein Score von 1 bei sehr starker Verbesserung und ein Score von 7 bei sehr starker Verschlechterung des klinischen Gesamteindrucks vergeben. Für jeden Patienten wurde der CGI-S vom behandelnden Arzt zu Visite 2 und der CGI-I zu Visite 8 (Woche 11) erfasst. Für Patienten, die frühzeitig die Studie abbrachen, wurde der CGI-I bei der abschließenden Studienvisite erfasst. Als Responder werden die Patienten definiert, die zu Behandlungsende einen CGI-I Wert von 1 „sehr deutliche Verbesserung“ oder 2 „deutliche Verbesserung“ erreichen. Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren imputiert.
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinischer Gesamteindruck der Veränderungen am Ende der Behandlung“ – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
232	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinischer Gesamteindruck der Veränderungen am Ende der Behandlung“ entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Studie 232

Bei der Studie 232 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinischer Gesamteindruck der Veränderungen am Ende der Behandlung“ entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-112: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "CGI-I bei Behandlungsende (Woche 23)" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kategorie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311					
Perampanel und Basistherapie	Sehr deutliche Verbesserung	147	16	10,9	5
	Deutliche Verbesserung	147	46	31,3	17
	Minimale Verbesserung	147	45	30,6	12
	Keine Veränderung	147	31	21,1	21
	Minimale Verschlechterung	147	3	2,0	1
	Deutliche Verschlechterung	147	6	4,1	5
	Sehr deutliche Verschlechterung	147	0	0,0	0
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).					
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)					

Bei 10,9 % der Patienten wurde am Ende der Studie eine sehr deutliche Verbesserung der Symptome durch den behandelnden Arzt festgestellt und bei 31,3 % der Patienten wurde eine deutliche Verbesserung festgestellt. Weitere 30,6 % der Patienten erreichten zumindest eine minimale Verbesserung, während lediglich bei 6,1 % der Patienten eine Verschlechterung eintrat.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für die Responder-Rate für "CGI-I Response bei Behandlungsende (Woche 23)" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	147	62	42,2	69
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Insgesamt erreichten 42,2 % der pädiatrischen Patienten zu Woche 23 eine patientenrelevante Verbesserung (CGI-I Wert von 1 „sehr deutliche Verbesserung“ oder 2 „deutliche Verbesserung“) der zu Baseline durch den Arzt beurteilten Epilepsie.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Tabelle 4-114: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "CGI-I bei Behandlungsende (Woche 23)" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kategorie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311					
Perampanel und Basistherapie	Sehr deutliche Verbesserung	23	2	8,7	1
	Deutliche Verbesserung	23	2	8,7	1
	Minimale Verbesserung	23	9	39,1	3
	Keine Veränderung	23	7	30,4	2
	Minimale Verschlechterung	23	3	13,0	1
	Deutliche Verschlechterung	23	0	0,0	0
	Sehr deutliche Verschlechterung	23	0	0,0	0
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).					
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)					

Bei 8,7 % der Patienten wurde am Ende der Studie eine sehr deutliche Verbesserung der Symptome durch den behandelnden Arzt festgestellt und bei 8,7 % der Patienten wurde eine deutliche Verbesserung festgestellt. Weitere 39,1 % der Patienten erreichten zumindest eine minimale Verbesserung, während lediglich bei 13,0 % der Patienten eine minimale Verschlechterung eintrat. Eine deutliche oder sehr deutliche Verschlechterung wurde bei keinem Patienten festgestellt.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für die Responder-Rate für "CGI-I Response bei Behandlungsende (Woche 23)" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	23	4	17,4	12
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Insgesamt erreichten 17,4 % der pädiatrischen Patienten zu Woche 23 eine patientenrelevante Verbesserung (CGI-I Wert von 1 „sehr deutliche Verbesserung“ oder 2 „deutliche Verbesserung“) der zu Baseline durch den Arzt beurteilten Krankheitssymptomatik.

Studie 232 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-116: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "CGI-I bei Behandlungsende (Woche 11)" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kategorie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c
232				
Perampanel und Basistherapie	Sehr deutliche Verbesserung	28	10	35,7
	Deutliche Verbesserung	28	11	39,3
	Minimale Verbesserung	28	4	14,3
	Keine Veränderung	28	2	7,1
	Minimale Verschlechterung	28	0	0,0
	Deutliche Verschlechterung	28	1	3,6
	Sehr deutliche Verschlechterung	28	0	0,0
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets.				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Bei 35,7 % der Patienten wurde am Ende der Studie eine sehr deutliche Verbesserung der Symptome durch den behandelnden Arzt festgestellt und bei 39,3 % der Patienten wurde eine deutliche Verbesserung festgestellt. Weiteren 14,3 % der Patienten erreichten zumindest eine minimale Verbesserung, während lediglich bei 3,6 % der Patienten eine Verschlechterung eintrat.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für die Responder-Rate für "CGI-I Response bei Behandlungsende (Woche 11)" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
232				
Perampanel und Basistherapie	31	21	67,7	3
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Insgesamt erreichten 67,7 % der pädiatrischen Patienten zu Woche 11 eine patientenrelevante Verbesserung (CGI-I Wert von 1 „sehr deutliche Verbesserung“ oder 2 „deutliche Verbesserung“) der zu Baseline durch den Arzt beurteilten Krankheitssymptomatik.

Studie 232 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Die Betrachtung der Teilpopulation C2 (PGTC) aus Studie 232 basiert auf drei Patienten. Damit liegen zu wenige Daten für eine aussagekräftige Analyse der Teilpopulation aus Studie 232 vor.

Die Ergebnisse der Studie 311 und 232 sind hinsichtlich des Endpunkts Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zu Studienende auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.2 Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Perampanel - Weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 EQ-5D-Y VAS – 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 4-118: Operationalisierung von EQ-5D-Y VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Der EuroQol-5 Dimensionen-Youth (EQ-5D-Y) besteht aus einem Utilityindex und einer visuellen Analogskala (VAS). Der Utilityindex wird zur Bestimmung des Zusatznutzen nicht herangezogen, da dieser auf die Bevölkerung der UK referenziert. Die VAS der EQ-5D-Y dient zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands des Patienten und wird vom Patienten selbst ausgefüllt. Der EQ-5D-Y wurde zu Visite 2 und zu Visite 9 (Woche 23) erfasst. Für Patienten, die frühzeitig die Studie abbrechen, wurde der EQ-5D-Y VAS bei der abschließenden Studienvisite erfasst. Die Zeitpunkt-basierte Analyse zu Woche 23 erfolgte mit einem ANCOVA-Modell mit Baselinewert als Covariate. Als Responder werden die Patienten definiert, die zu Behandlungsende eine Verbesserung von 7 mm auf der VAS gegenüber dem Baselinewert erreichen. Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren imputiert. Sensitivitätsanalyse: Für die Sensitivitätsanalyse werden als Responder die Patienten definiert, die zu Behandlungsende eine Verbesserung von 10 mm auf der VAS gegenüber dem Baselinewert erreichen. Fehlende Werte wurden mit dem LOCF-Verfahren imputiert.
232	Nicht erhoben
ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D-Y: EuroQol-5 Dimensionen-Youth; LOCF: Last Observation Carried Forward; VAS: Visuelle Analogskala;	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-Y VAS – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-Y VAS entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Studie 232

Endpunkt im Rahmen der Studie 232 nicht erhoben.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-120: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "EQ-5D-Y VAS" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline			Ende der Studie			
	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N imputiert ^b
311							
Perampanel und Basistherapie	79	74,8 (69,8; 79,8)	80,0 (20,0 - 100,0)	79	77,4 (72,7; 82,1)	85,0 (20,0 - 100,0)	16
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und Visite 9 (Woche 23) vorlagen. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).							
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum							
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Werte, die imputiert wurden (Eisai GmbH 2020c)							

Die EQ-5D-Y VAS lag im Median zu Studienbeginn bei 80,0 mm. Zum Ende der Studie ist der Median für den EQ-5D-Y VAS auf 85,0 mm [95 %-KI 72,7; 82,1] gestiegen.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für die Veränderung der "EQ-5D-Y VAS" zwischen dem Baselinewert und dem Wert zu Visite 9 (Woche 23) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

Studie	Veränderung seit Baseline		
	LSMean	95 %-KI	N imputiert ^a
311			
Perampanel und Basistherapie	2,6	-1,3; 6,6	16
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).			
ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean			
a: Zahl der Werte, die imputiert wurden (Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für den Endpunkt EQ-5D-Y VAS zwischen dem Baselinewert und dem Wert zu Visite 9 (Woche 23) ergibt sich eine Steigerung des Mittelwerts um 2,6 mm [95 %-KI -1,3 mm; 6,6 mm] ermittelt über die Least-Square-Methode. Somit liegt keine signifikante Änderung der über die EQ-5D-Y VAS gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für die Responder-Rate für "EQ-5D-Y VAS" (definiert über eine MID von 7 mm) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	79	23	29,1	22
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Insgesamt erreichten 29,1 % der pädiatrischen Patienten zu Woche 23 eine patientenrelevante Verbesserung der EQ-5D-Y VAS um mindestens 7 mm gegenüber dem Wert zu Studienbeginn.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-123: Ergebnisse für die Responder-Rate für "EQ-5D-Y VAS" (definiert über eine MID von 10 mm) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	79	23	29,1	22
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Auch unter der Sensitivitätsanalyse erreichten insgesamt 29,1 % der pädiatrischen Patienten zu Woche 23 eine patientenrelevante Verbesserung der EQ-5D-Y VAS um mindestens 10 mm gegenüber dem Wert zu Studienbeginn.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Tabelle 4-124: Ergebnisse der deskriptiven Analysen für "EQ-5D-Y VAS" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline			Ende der Studie			
	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N imputiert ^b
311							
Perampanel und Basistherapie	24	74,5 (64,9; 84,1)	80,0 (15,0 - 100,0)	24	77,2 (67,7; 86,7)	87,5 (15,0 - 100,0)	5
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und Visite 9 (Woche 23) vorlagen. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).							
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum							
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Werte, die imputiert wurden (Eisai GmbH 2020c)							

Die EQ-5D-Y VAS lag im Median zu Studienbeginn bei 80,0 mm. Zum Ende der Studie ist der Median für den EQ-5D-Y VAS auf 87,5 mm gestiegen.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für die Veränderung der "EQ-5D-Y VAS" zwischen dem Baselinewert und dem Wert zu Visite 9 (Woche 23) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

Studie	Veränderung seit Baseline		
	LSMean	95 %-KI	N imputiert ^a
311			
Perampanel und Basistherapie	2,7	-6,6; 12,0	5
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).			
ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean			
a: Zahl der Werte, die imputiert wurden (Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für den Endpunkt EQ-5D-Y VAS zwischen dem Baselinewert und dem Wert zu Woche 23 ergibt sich eine Steigerung des Mittelwerts um 2,7 mm [95 %-KI -6,6 mm; 12,0 mm] ermittelt über die Least-Square-Methode. Somit liegt keine signifikante Änderung der über den EQ-5D-Y gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für die Responder-Rate für "EQ-5D-Y VAS" (definiert über eine MID von 7 mm) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	24	11	45,8	8
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Insgesamt erreichten 45,8 % der pädiatrischen Patienten zu Woche 23 eine patientenrelevante Verbesserung des EQ-5D-Y VAS um mindestens 7 mm gegenüber dem Wert zu Studienbeginn.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-127: Ergebnisse für die Responder-Rate für "EQ-5D-Y VAS" (definiert über eine MID von 10 mm) aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N ^a	N mit Ereignis ^b	% mit Ereignis ^c	N imputiert ^d
311				
Perampanel und Basistherapie	24	11	45,8	8
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Full-Analysis-Sets. Die Imputation erfolgte mittels Last Observation Carried Forward (LOCF).				
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Zahl der Patienten mit Ereignis c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Zahl der Werte, die imputiert wurden Leere Felder: keine Angabe bzw. nicht anwendbar (Eisai GmbH 2020c)				

Auch unter der Sensitivitätsanalyse erreichten insgesamt 45,8 % der pädiatrischen Patienten zu Woche 23 eine patientenrelevante Verbesserung des EQ-5D-Y VAS um mindestens 10 mm gegenüber dem Wert zu Studienbeginn.

Die Ergebnisse der Studie 311 sind hinsichtlich des Endpunkts Verbesserung der EQ-5D-Y VAS um mindestens 7 mm zu Studienende gegenüber dem Baselinewert auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.3 Endpunkte zur altersgemäßen mentalen, psychischen und emotionalen Entwicklung des Patienten unter Perampanel - Weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.3.1 Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule (ABNAS) – 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 4-128: Operationalisierung des Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Die Beurteilung der AED-bedingten kognitiven Beeinträchtigungen der pädiatrischen Patienten erfolgte im Rahmen der Sicherheitsuntersuchungen mittels des Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule (ABNAS) durch den behandelnden Arzt. Der Fragebogen wurde zu Baseline und zu Woche 15 und 23 ausgefüllt. Die Auswertung des ABNAS erfolgte deskriptiv. Die Zeitpunkt-basierte Analyse zu Woche 15 und Woche 23 erfolgte jeweils mit einem ANCOVA-Modell mit Baselinewert als Covariate.
232	Nicht erhoben
ABNAS: Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule; AED: Antiepileptikum; ANCOVA: Kovarianzanalyse	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule (ABNAS) entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Studie 232

Endpunkt im Rahmen der Studie 232 nicht erhoben.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-130: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "ABNAS" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Woche 15		
Studie	Kategorie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311							
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gesamtscore	119	17,8 (14,3; 21,3)	11,0 (0,0 - 72,0)	119	16,0 (12,5; 19,5)	8,0 (0,0 - 71,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Müdigkeit	119	3,5 (2,8; 4,2)	2,0 (0,0 - 15,0)	119	3,1 (2,4; 3,8)	1,0 (0,0 - 15,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Verlangsamung	111	4,0 (3,2; 4,9)	3,0 (0,0 - 15,0)	111	3,9 (3,1; 4,7)	3,0 (0,0 - 15,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gedächtnis	109	2,4 (1,8; 3,0)	0,0 (0,0 - 12,0)	109	2,4 (1,7; 3,0)	0,0 (0,0 - 12,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Konzentration	112	3,7 (3,0; 4,4)	3,0 (0,0 - 12,0)	112	3,2 (2,5; 3,8)	2,0 (0,0 - 12,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Sprache	104	2,7 (2,1; 3,3)	2,0 (0,0 - 9,0)	104	2,4 (1,9; 2,9)	1,5 (0,0 - 9,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Motorische Koordination	109	2,3 (1,8; 2,8)	1,0 (0,0 - 9,0)	109	2,2 (1,7; 2,7)	1,0 (0,0 - 9,0)

		Baseline			Woche 15		
Studie	Kategorie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 15 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 15 vorlagen.							
ABNAS: Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum							
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)							

Der ABNAS Gesamtscore lag im Mittel zu Studienbeginn bei 17,8 [95 %-KI 14,3; 21,2]. Zu Woche 15 lag der Mittelwert für den ABNAS Gesamtscore bei 16,0 [95 %-KI 12,5; 19,5]. Die Mittelwerte aller einzelnen Subdomänen des ABNAS lagen zu Woche 15 niedriger oder gleich wie zu Studienbeginn, der Unterschied ist in keiner der Subdomänen größer als 1 Punkt auf der jeweiligen Skala. Ein niedrigerer Wert des ABNAS weist auf eine günstigere Einschätzung der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten zu Woche 15 hin.

Tabelle 4-131: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "ABNAS, Veränderung zu Baseline" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gesamtscore	-1,8	-4,3; 0,7
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Müdigkeit	-0,4	-0,9; 0,2
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Verlangsamung	-0,2	-0,8; 0,5
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gedächtnis	-0,0	-0,4; 0,4
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Konzentration	-0,5	-1,0; -0,0
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Sprache	-0,3	-0,7; 0,1
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Motorische Koordination	-0,1	-0,4; 0,3
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 15 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 15 vorlagen.			
ABNAS: Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule; ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean			
(Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für den Endpunkt ABNAS Gesamtscore zwischen dem Baselinewert und dem Wert zu Woche 15 ergibt sich eine Senkung des Mittelwerts um 1,8 [95 %-KI -4,3; 0,7] ermittelt über die Least-Square-Methode. Es liegt keine signifikante Änderung der über den ABNAS beurteilten AED-bedingten subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit der pädiatrischen Patienten vor.

Auch für die einzelnen Subdomänen ergab sich eine numerische Senkung gegenüber dem Baselinewert. Für keine der Subdomänen liegt eine signifikante Änderung vor.

Tabelle 4-132: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "ABNAS" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Woche 23		
Studie	Kategorie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert t (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311							
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gesamtscore	107	16,2 (12,7; 19,7)	11,0 (0,0 - 72,0)	107	15,0 (11,7; 18,4)	9,0 (0,0 - 66,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Müdigkeit	107	3,3 (2,6; 4,0)	2,0 (0,0 - 15,0)	107	3,0 (2,3; 3,8)	1,0 (0,0 - 13,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Verlang- samung	100	3,7 (2,8; 4,5)	3,0 (0,0 - 15,0)	100	3,6 (2,7; 4,5)	2,0 (0,0 - 15,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gedächtnis	97	2,1 (1,5; 2,7)	0,0 (0,0 - 12,0)	97	2,1 (1,5; 2,7)	1,0 (0,0 - 12,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Konzentration	100	3,5 (2,8; 4,2)	2,5 (0,0 - 12,0)	100	3,3 (2,6; 4,0)	2,0 (0,0 - 12,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Sprache	93	2,5 (1,9; 3,0)	1,0 (0,0 - 9,0)	93	2,2 (1,6; 2,7)	1,0 (0,0 - 9,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Motorische Koordination	97	1,9 (1,4; 2,4)	1,0 (0,0 - 9,0)	97	1,9 (1,4; 2,5)	1,0 (0,0 - 9,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 23 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 23 vorlagen.							
ABNAS: Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum							
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c):							

Der ABNAS Gesamtscore lag im Mittel zu Studienbeginn bei 16,2 [95 %-KI 12,7; 19,7]. Zu Woche 23 lag der Mittelwert für den ABNAS Gesamtscore bei 15,0 [95 %-KI 11,7; 18,4]. Die Mittelwerte aller einzelnen Subdomänen des ABNAS lag zu Woche 23 niedriger oder gleich wie zu Studienbeginn, der Unterschied ist in keiner der Subdomänen größer als 1 Punkt auf der jeweiligen Skala. Ein niedrigerer Wert des ABNAS weist auf eine günstigere Einschätzung der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten zu Woche 23 hin.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "ABNAS, Veränderung zu Baseline" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gesamtscore	-1,2	-3,4; 1,1
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Müdigkeit	-0,2	-0,8; 0,3
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Verlangsamung	-0,1	-0,7; 0,5
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gedächtnis	0,1	-0,2; 0,3
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Konzentration	-0,2	-0,7; 0,3
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Sprache	-0,3	-0,7; 0,1
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Motorische Koordination	0,0	-0,3; 0,4
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 23 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 23 vorlagen.			
ABNAS: Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule; ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean			
(Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für den Endpunkt ABNAS Gesamtscore zwischen dem Baselinewert und dem Wert zu Woche 23 ergibt sich eine Senkung des Mittelwerts um 1,2 [95 %-KI -4,4; 1,1] ermittelt über die Least-Square-Methode. Es liegt keine signifikante Änderung der über den ABNAS beurteilten AED-bedingten subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit der pädiatrischen Patienten vor.

Auch für die einzelnen Subdomänen ergab sich eine numerische Senkung gegenüber dem Baselinewert. Für keine der Subdomänen liegt eine signifikante Änderung vor.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Tabelle 4-134: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "ABNAS" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Woche 15		
Studie	Kategorie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311							
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gesamtscore	19	27,3 (18,7; 35,8)	20,0 (3,0 - 65,0)	19	28,6 (19,9; 37,2)	28,0 (2,0 - 63,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Müdigkeit	19	5,1 (3,3; 6,9)	4,0 (0,0 - 12,0)	19	4,8 (3,1; 6,6)	5,0 (0,0 - 10,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Verlangsamung	19	6,5 (4,5; 8,6)	6,0 (1,0 - 15,0)	19	6,6 (4,6; 8,6)	7,0 (0,0 - 15,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gedächtnis	19	3,3 (1,8; 4,8)	2,0 (0,0 - 11,0)	19	3,9 (2,1; 5,8)	2,0 (0,0 - 12,0)

Studie	Kategorie	Baseline			Woche 15		
		N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Konzentration	19	5,7 (4,0; 7,4)	6,0 (0,0 - 12,0)	19	5,7 (4,2; 7,3)	5,0 (0,0 - 12,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Sprache	18	3,4 (2,0; 4,8)	2,0 (0,0 - 9,0)	18	3,9 (2,4; 5,3)	2,5 (0,0 - 9,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Motorische Koordination	19	3,0 (1,6; 4,4)	3,0 (0,0 - 9,0)	19	3,8 (2,3; 5,2)	4,0 (0,0 - 9,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 15 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 15 vorlagen.							
ABNAS: Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum							
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)							

Der ABNAS Gesamtscore lag im Mittel zu Studienbeginn bei 27,3 [95 %-KI 18,7; 35,8]. Zu Woche 15 lag der Mittelwert für den ABNAS Gesamtscore bei 28,6 [95 %-KI 19,9; 37,2]. Die Mittelwerte der Subdomänen „Müdigkeit“ und „Konzentration“ des ABNAS lagen bei zu Woche 15 niedriger oder gleich wie zu Baseline. Die Mittelwerte der Subdomänen „Verlangsamung“, „Gedächtnis“, „Sprache“ und „Motorische Koordination“ des ABNAS lagen zu Woche 15 höher als zu Baseline. Der Unterschied ist in keiner der Subdomänen größer als 1 Punkt auf der jeweiligen Skala. Ein niedrigerer Wert des ABNAS weist auf eine günstigere Einschätzung der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten zu Studienende hin.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "ABNAS, Veränderung zu Baseline" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gesamtscore	1,3	-4,8; 7,4
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Müdigkeit	-0,3	-1,5; 1,0
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Verlangsamung	0,1	-1,5; 1,6
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gedächtnis	0,7	-0,8; 2,2
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Konzentration	0,0	-1,0; 1,0
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Sprache	0,5	-0,4; 1,4
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Motorische Koordination	0,8	-0,1; 1,7
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 15 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 15 vorlagen.			
ABNAS: Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule; ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean			
(Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für den Endpunkt ABNAS Gesamtscore zwischen dem Baselinewert und dem Wert zu Woche 15 ergibt sich eine Erhöhung des Mittelwerts um 1,3 [95 %-KI -4,8; 7,4] ermittelt über die Least-Square-Methode. Es liegt keine signifikante Änderung der über den ABNAS beurteilten AED-bedingten subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit der pädiatrischen Patienten vor.

Auch für die einzelnen Subdomänen liegt keine signifikante Änderung vor.

Tabelle 4-136: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "ABNAS" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Woche 23		
Studie	Kategorie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311							
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gesamtscore	16	27,3 (18,3; 36,4)	20,0 (6,0 - 65,0)	16	29,2 (19,6; 38,8)	26,0 (5,0 - 59,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Müdigkeit	16	4,9 (3,1; 6,7)	3,5 (0,0 - 10,0)	16	4,6 (2,7; 6,5)	3,0 (0,0 - 11,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Verlang- samung	16	6,7 (4,4; 9,0)	5,5 (1,0 - 15,0)	16	6,4 (4,1; 8,7)	6,0 (0,0 - 15,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gedächtnis	16	3,3 (1,8; 4,8)	3,0 (0,0 - 11,0)	16	4,2 (2,3; 6,2)	3,5 (0,0 - 12,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Konzentration	16	5,9 (4,0; 7,8)	6,0 (0,0 - 12,0)	16	5,9 (4,0; 7,9)	4,5 (2,0 - 12,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Sprache	16	3,6 (2,1; 5,2)	3,0 (0,0 - 9,0)	16	4,3 (2,8; 5,9)	4,5 (0,0 - 9,0)
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Motorische Koordination	16	2,9 (1,4; 4,5)	2,0 (0,0 - 9,0)	16	3,7 (2,2; 5,2)	3,5 (0,0 - 9,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 23 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 23 vorlagen.							
ABNAS: Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum							
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)							

Der ABNAS Gesamtscore lag im Mittel zu Studienbeginn bei 27,3 [95 %-KI 18,3; 36,4]. Zu Woche 23 lag der Mittelwert für den ABNAS Gesamtscore bei 29,2 [95 %-KI 19,6; 38,8]. Die Mittelwerte der Subdomänen „Müdigkeit“, „Verlangsamung“, „Konzentration“ und „Motorische Koordination“ des ABNAS lagen zu Woche 23 niedriger oder gleich wie zu

Baseline. Die Mittelwerte der Subdomänen „Gedächtnis“ und „Sprache“ des ABNAS lagen zu Woche 23 höher als zu Baseline. Der Unterschied ist in keiner der Subdomänen größer als 1 Punkt auf der jeweiligen Skala. Ein niedrigerer Wert des ABNAS weist auf eine günstigere Einschätzung der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten zu Studienende hin.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "ABNAS, Veränderung zu Baseline" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gesamtscore	1,9	-4,2; 7,9
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Müdigkeit	-0,2	-1,9; 1,4
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Verlangsamung	-0,3	-1,8; 1,1
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gedächtnis	0,9	-0,5; 2,3
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Konzentration	0,1	-1,1; 1,2
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Sprache	0,7	-0,2; 1,6
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Motorische Koordination	0,8	-0,1; 1,6
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 23 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 23 vorlagen.			
ABNAS: Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule; ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean			
(Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für den Endpunkt ABNAS Gesamtscore zwischen dem Baselinewert und dem Wert zu Woche 23 ergibt sich eine Erhöhung des Mittelwerts um 1,9 [95 %-KI -4,2; 7,9] ermittelt über die Least-Square-Methode. Es liegt keine signifikante Änderung der über den ABNAS beurteilten AED-bedingten subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit der pädiatrischen Patienten vor.

Auch für die einzelnen Subdomänen liegt keine signifikante Änderung vor.

Die Ergebnisse der Studie 311 sind hinsichtlich des Endpunkts Veränderung des ABNAS zu Woche 15 und Woche 23 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2 Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT)– 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 4-138: Operationalisierung von Lafayette Grooved Pegboard Test – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Die Beurteilung der motorischen Entwicklung der pädiatrischen Patienten erfolgte im Rahmen der Sicherheitsuntersuchungen mittels des Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT). Der Test wurde vom Patienten selbst zu Baseline und zu Woche 15 sowie zu Woche 23 durchgeführt. Die Auswertung des LGPT erfolgte deskriptiv, getrennt für Patienten, die bis zu acht Jahre alt sind und Patienten, die über acht Jahre alt sind. Für beide Altersgruppen liegen unterschiedliche Erwartungswerte hinsichtlich der Testergebnisse vor, sodass diese nicht gemeinsam betrachtet werden dürfen. Die Zeitpunkt-basierte Analyse zu Woche 15 und 23 erfolgte jeweils mit einem ANCOVA-Modell mit Baselinewert als Covariate.
232	Nicht erhoben
ANCOVA: Kovarianzanalyse; LGPT: Lafayette Grooved Pegboard Test;	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Lafayette Grooved Pegboard Test – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Studie 232

Endpunkt im Rahmen der Studie 232 nicht erhoben.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS) – LGPT für bis zu achtjährige Patienten

Ergebnisse des Lafayette-Grooved Pegboard Test (LGPT) für bis zu achtjährige Patienten. Der Ablauf des Tests ist für über Achtjährige nicht unterschiedlich, dennoch müssen die Ergebnisse getrennt betrachtet und bewertet werden, um sinnvoll interpretierbar zu sein, da die zugrundeliegenden Normwerte für über Achtjährige und bis zu Achtjährige unterschiedlich sind.

Tabelle 4-140: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für bis zu Achtjährige" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Woche 15		
Studie	Kategorie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311							
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	42	188,1 (152,9; 223,3)	208,0 (10,0 - 310,0)	42	196,8 (162,3; 231,4)	238,5 (10,0 - 310,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	41	208,1 (174,0; 242,3)	300,0 (10,0 - 310,0)	41	225,4 (190,7; 260,0)	300,0 (10,0 - 310,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen – dominante Hand (sek)	39	194,2 (157,8; 230,6)	300,0 (23,0 - 300,0)	39	205,5 (171,2; 239,7)	266,0 (24,0 - 300,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand (sek)	38	216,2 (181,7; 250,7)	300,0 (29,0 - 300,0)	38	236,9 (204,5; 269,3)	300,0 (32,0 - 300,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - dominante Hand (n)	41	6,3 (4,6; 8,0)	9,0 (0,0 - 25,0)	41	6,0 (4,5; 7,4)	9,0 (0,0 - 10,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - nicht dominante Hand (n)	40	5,5 (3,7; 7,2)	6,0 (0,0 - 25,0)	40	5,1 (3,7; 6,6)	5,5 (0,0 - 10,0)

Studie	Kategorie	Baseline			Woche 15		
		N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen – dominante Hand (n)	41	0,2 (-0,0; 0,4)	0,0 (0,0 - 3,0)	41	0,2 (0,0; 0,4)	0,0 (0,0 - 3,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand (n)	40	0,3 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0 - 4,0)	40	0,8 (0,2; 1,5)	0,0 (0,0 - 10,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 15 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 15 vorlagen.							
KI: Konfidenzintervall; LGPT: Lafayette Grooved Pegboard Test; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl; sek: Sekunden							
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: richtig eingesetzt bedeutet in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzt (Eisai GmbH 2020c)							

Der Gesamtscore des LGPT für die dominante Hand lag im Mittel zu Studienbeginn bei 188,1 [95 %-KI 152,9; 223,3]. Zu Woche 15 lag der Mittelwert für den Gesamtscore des LGPT für die dominante Hand bei 196,8 [95 %-KI 162,3; 231,4]. Der Gesamtscore des LGPT für die nicht dominante Hand lag im Mittel zu Studienbeginn bei 208,1 [95 %-KI 174,0; 242,3]. Zu Woche 15 lag der Mittelwert für den Gesamtscore des LGPT für die nicht dominante Hand bei 225,4 [95 %-KI 190,7; 260,0]. Die Anzahl der in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzten Stifte und die Anzahl der fallen gelassenen Stifte war zu beiden Zeitpunkten nahezu identisch, unabhängig davon, ob die dominante oder die nicht dominante Hand verwendet wurde.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für bis zu Achtjährige" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	8,7	-6,4; 23,9
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	17,2	-1,3; 35,8
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand (sek)	11,2	-4,1; 26,5
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand (sek)	20,6	2,5; 38,8
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - dominante Hand (n)	-0,3	-1,0; 0,4

Studie	Kategorie	Veränderung seit Baseline	
		LSMean	95 %-KI
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - nicht dominante Hand (n)	-0,3	-1,2; 0,5
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand (n)	0,0	-0,1; 0,2
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand (n)	0,6	-0,1; 1,3
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 15 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 15 vorlagen.			
ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LGPT: Lafayette Grooved Pegboard Test; LSMean: Least-Squares Mean; n: Anzahl; sek: Sekunden			
b: richtig eingesetzt bedeutet in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzt			
(Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für die einzelnen Kategorien des LGPT lag für alle Kategorien kein Effekt auf die durch die LGPT beurteilte motorische Geschwindigkeit der pädiatrischen Patienten zwischen den Werten zu Baseline und zu Woche 15 vor. Einzig für die Kategorie „Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand“ findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten zu Baseline und zu Woche 15.

Tabelle 4-142: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für bis zu Achtjährige" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Woche 23		
Studie	Kategorie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311							
Perampanel und Basis- therapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	38	188,6 (151,8; 225,5)	233,0 (10,0 - 310,0)	38	200,4 (163,0; 237,8)	282,5 (10,0 - 310,0)
Perampanel und Basis- therapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	38	212,1 (176,6; 247,7)	300,0 (10,0 - 310,0)	38	214,9 (179,4; 250,4)	300,0 (10,0 - 310,0)
Perampanel und Basis- therapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzu- schließen – domi- nante Hand (sek)	36	192,2 (154,7; 229,8)	241,0 (26,0 - 300,0)	36	205,1 (167,5; 242,6)	299,0 (32,0 - 300,0)
Perampanel und Basis- therapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand (sek)	36	217,8 (182,6; 253,0)	300,0 (36,0 - 300,0)	36	221,1 (186,3; 255,9)	300,0 (37,0 - 300,0)
Perampanel und Basis- therapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - dominante Hand (n)	38	6,3 (4,5; 8,1)	9,0 (0,0 - 25,0)	38	5,9 (4,4; 7,4)	9,5 (0,0 - 10,0)

Studie	Kategorie	Baseline			Woche 23		
		N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
Perampanel und Basis-therapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - nicht dominante Hand (n)	38	5,5 (3,7; 7,3)	6,0 (0,0 - 25,0)	38	4,9 (3,4; 6,4)	4,5 (0,0 - 10,0)
Perampanel und Basis-therapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand (n)	38	0,2 (-0,0; 0,4)	0,0 (0,0 - 3,0)	38	0,2 (-0,0; 0,4)	0,0 (0,0 - 4,0)
Perampanel und Basis-therapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand (n)	38	0,3 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0 - 4,0)	38	0,5 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0 - 8,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 23 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 23 vorlagen.							
KI: Konfidenzintervall; LGPT: Lafayette Grooved Pegboard Test; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl; sek: Sekunden							
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: richtig eingesetzt bedeutet in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzt (Eisai GmbH 2020c)							

Der Gesamtscore des LGPT für die dominante Hand lag im Mittel zu Studienbeginn bei 188,6 [95 %-KI 151,8; 225,5]. Zu Woche 23 lag der Mittelwert für den Gesamtscore des LGPT für die dominante Hand bei 200,4 [95 %-KI 163,0; 237,8]. Der Gesamtscore des LGPT für die nicht dominante Hand lag im Mittel zu Studienbeginn bei 212,1 [95 %-KI 176,6; 247,7]. Zu Woche 23 lag der Mittelwert für den Gesamtscore des LGPT für die nicht dominante Hand bei 214,9 [95 %-KI 179,4; 250,4]. Die Anzahl der in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzten Stifte und die Anzahl der fallen gelassenen Stifte war zu beiden Zeitpunkten nahezu identisch, unabhängig davon, ob die dominante oder die nicht dominante Hand verwendet wurde.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für bis zu Achtjährige" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	11,8	-4,2; 27,7
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	2,8	-10,2; 15,7
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand (sek)	12,8	-3,8; 29,4

Studie	Kategorie	Veränderung seit Baseline	
		LSMean	95 %-KI
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand (sek)	3,3	-10,0; 16,6
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - dominante Hand (n)	-0,4	-1,2; 0,4
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - nicht dominante Hand (n)	-0,6	-1,4; 0,3
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand (n)	0,0	-0,2; 0,3
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand (n)	0,2	-0,2; 0,7
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 23 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 23 vorlagen.			
ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LGPT: Lafayette Grooved Pegboard Test; LSMean: Least-Squares Mean; n: Anzahl; sek: Sekunden			
b: richtig eingesetzt bedeutet in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzt			
(Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für die einzelnen Kategorien des LGPT lag für alle Kategorien kein Effekt auf die durch die LGPT beurteilte motorische Geschwindigkeit der pädiatrischen Patienten zwischen den Werten zu Baseline und den Werten zu Woche 23 vor.

Studie 311 – Teilpopulation C1(POS) – LGPT für über achtjährige Patienten

Ergebnisse des LGPT für über achtjährige Patienten. Der Ablauf des Tests ist für unter Achtjährige nicht unterschiedlich, dennoch müssen die Ergebnisse getrennt betrachtet und bewertet werden, um sinnvoll interpretierbar zu sein, da die zugrundeliegenden Normwerte für über Achtjährige und für bis zu Achtjährige unterschiedlich sind.

Tabelle 4-144: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Woche 15		
Studie	Kategorie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311							
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	51	200,7 (175,5; 226,0)	168,0 (83,0 - 315,0)	51	207,8 (182,4; 233,1)	196,0 (92,0 - 323,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	49	206,6 (181,7; 231,4)	175,0 (85,0 - 315,0)	49	218,8 (193,4; 244,3)	254,0 (93,0 - 321,0)

Studie	Kategorie	Baseline			Woche 15		
		N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzu- schließen – domi- nante Hand (sek)	51	185,6 (157,6; 213,5)	150,0 (58,0 - 300,0)	51	192,1 (164,1; 220,1)	180,0 (67,0 - 300,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand (sek)	49	192,0 (164,2; 219,8)	160,0 (60,0 - 300,0)	49	203,9 (175,7; 232,0)	229,0 (68,0 - 300,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - dominante Hand (n)	51	14,5 (11,3; 17,6)	24,0 (0,0 - 25,0)	51	15,0 (11,8; 18,2)	24,0 (0,0 - 25,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - nicht dominante Hand (n)	49	14,0 (10,8; 17,3)	20,0 (0,0 - 25,0)	49	14,0 (10,8; 17,3)	23,0 (0,0 - 25,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand (n)	51	0,7 (0,2; 1,2)	0,0 (0,0 - 10,0)	51	0,7 (0,1; 1,2)	0,0 (0,0 - 10,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand (n)	49	0,6 (0,2; 1,0)	0,0 (0,0 - 6,0)	49	0,9 (0,3; 1,6)	0,0 (0,0 - 12,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 15 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 15 vorlagen.							
KI: Konfidenzintervall; LGPT: Lafayette Grooved Pegboard Test; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl; sek: Sekunden							
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: richtig eingesetzt bedeutet in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzt (Eisai GmbH 2020c)							

Der Gesamtscore des LGPT für die dominante Hand lag im Mittel zu Studienbeginn bei 200,7 [95 %-KI 175,5; 226,0]. Zu Woche 15 lag der Mittelwert für den Gesamtscore des LGPT für die dominante Hand bei 207,8 [95 %-KI 182,4; 233,1]. Der Gesamtscore des LGPT für die nicht dominante Hand lag im Mittel zu Studienbeginn bei 206,6 [95 %-KI 181,7; 231,4]. Zu Woche 15 lag der Mittelwert für den Gesamtscore des LGPT für die nicht dominante Hand bei 218,8 [95 %-KI 193,4; 244,3]. Die Anzahl der in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzten Stifte und die Anzahl der fallen gelassenen Stifte war zu beiden Zeitpunkten nahezu identisch, unabhängig davon, ob die dominante oder die nicht dominante Hand verwendet wurde.

Tabelle 4-145: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	7,1	-0,5; 14,6
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	12,3	0,3; 24,3
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand (sek)	6,5	-0,4; 13,5
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand (sek)	11,9	-0,2; 23,9
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - dominante Hand (n)	0,5	-0,7; 1,8
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - nicht dominante Hand (n)	0,0	-1,4; 1,4
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand (n)	-0,0	-0,3; 0,3
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand (n)	0,4	-0,2; 0,9
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 15 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 15 vorlagen.			
ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LGPT: Lafayette Grooved Pegboard Test; LSMean: Least-Squares Mean; n: Anzahl; sek: Sekunden			
b: richtig eingesetzt bedeutet in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzt			
(Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für die einzelnen Kategorien des LGPT lag für alle Kategorien kein Effekt auf die durch die LGPT beurteilte motorische Geschwindigkeit der pädiatrischen Patienten zwischen den Werten zu Baseline und den Werten zu Woche 15 vor. Einzig für die Kategorie „Gesamtscore - nicht dominante Hand“ findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten zu Baseline und zu Woche 15.

Tabelle 4-146: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Woche 23		
Studie	Kategorie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min- Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min- Max)
311							

Studie	Kategorie	Baseline			Woche 23		
		N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min- Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min- Max)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	50	202,2 (176,7; 227,6)	174,5 (83,0 - 315,0)	50	203,0 (177,0; 228,9)	160,5 (82,0 - 318,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	49	206,4 (181,6; 231,2)	175,0 (85,0 - 315,0)	49	214,7 (190,5; 238,8)	192,0 (92,0 - 314,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand (sek)	50	187,3 (158,9; 215,6)	154,5 (58,0 - 300,0)	50	187,4 (158,6; 216,2)	135,5 (57,0 - 300,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand (sek)	49	192,0 (164,2; 219,8)	160,0 (60,0 - 300,0)	49	199,8 (172,7; 226,9)	167,0 (67,0 - 300,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - dominante Hand (n)	50	14,2 (10,9; 17,5)	24,0 (0,0 - 25,0)	50	14,8 (11,6; 18,0)	23,5 (0,0 - 25,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - nicht dominante Hand (n)	49	13,9 (10,6; 17,2)	20,0 (0,0 - 25,0)	49	14,2 (10,9; 17,4)	20,0 (0,0 - 25,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand (n)	50	0,7 (0,2; 1,2)	0,0 (0,0 - 10,0)	50	0,7 (0,1; 1,3)	0,0 (0,0 - 12,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand (n)	49	0,5 (0,1; 0,9)	0,0 (0,0 - 6,0)	49	0,7 (0,2; 1,1)	0,0 (0,0 - 7,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 23 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 23 vorlagen.							
KI: Konfidenzintervall; LGPT: Lafayette Grooved Pegboard Test; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl; sek: Sekunden							
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: richtig eingesetzt bedeutet in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzt (Eisai GmbH 2020c)							

Der Gesamtscore des LGPT für die dominante Hand lag im Mittel zu Studienbeginn bei 202,2 [95 %-KI 176,7; 227,6]. Zu Woche 23 lag der Mittelwert für den Gesamtscore des LGPT für die dominante Hand bei 203,0 [95 %-KI 177,0; 228,9]. Der Gesamtscore des LGPT für die nicht dominante Hand lag zu Studienbeginn im Mittel bei 206,4 [95 %-KI 181,6; 231,2]. Zu Woche 23 lag der Mittelwert für den Gesamtscore des LGPT für die nicht dominante Hand bei 214,7 [95 %-KI 190,5; 238,8]. Die Anzahl der in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzten Stifte und die Anzahl der fallen gelassenen Stifte war zu beiden Zeitpunkten nahezu identisch, unabhängig davon, ob die dominante oder die nicht dominante Hand verwendet wurde.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	0,8	-4,9; 6,5
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	8,3	-1,3; 17,8
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand (sek)	0,1	-6,1; 6,4
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand (sek)	7,8	-2,3; 17,9
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - dominante Hand (n)	0,6	-0,7; 2,0
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - nicht dominante Hand (n)	0,3	-1,1; 1,7
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand (n)	0,0	-0,4; 0,4
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand (n)	0,1	-0,3; 0,6
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 23 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 23 vorlagen.			
ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean; n: Anzahl; sek: Sekunden			
b: richtig eingesetzt bedeutet in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzt			
(Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für die einzelnen Kategorien des LGPT lag für alle Kategorien kein Effekt auf die durch die LGPT beurteilte motorische Geschwindigkeit der pädiatrischen Patienten zwischen den Werten zu Baseline und den Werten zu Woche 23 vor.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Ergebnisse des Lafayette-Grooved Pegboard Test (LGPT) für bis zu achtjährige Patienten. Der Ablauf des Tests ist für über Achtjährige nicht unterschiedlich, dennoch müssen die Ergebnisse getrennt betrachtet und bewertet werden, um sinnvoll interpretierbar zu sein, da die zugrundeliegenden Normwerte für über Achtjährige und bis zu Achtjährige unterschiedlich sind.

Die Betrachtung der bis zu Achtjährigen der Teilpopulation C2 (PGTC) aus Studie 311 basiert auf drei Patienten (Woche 15) bzw. zwei Patienten (Woche 23). Damit liegen zu wenige Daten für eine aussagekräftige Analyse der Teilpopulation vor.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Ergebnisse des Lafayette-Grooved Pegboard Test (LGPT) für über achtjährige Patienten. Der Ablauf des Tests ist für bis zu Achtjährige nicht unterschiedlich, dennoch müssen die Ergebnisse getrennt betrachtet und bewertet werden, um sinnvoll interpretierbar zu sein, da die zugrundeliegenden Normwerte für über Achtjährige und für bis zu Achtjährige unterschiedlich sind.

Tabelle 4-148: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Woche 15		
Studie	Kategorie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311							
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	10	176,2 (119,2; 233,2)	130,0 (83,0 - 303,0)	10	191,0 (139,0; 243,0)	170,5 (93,0 - 307,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	9	187,7 (136,9; 238,5)	197,0 (104,0 - 306,0)	9	201,9 (154,3; 249,5)	198,0 (107,0 - 312,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand (sek)	10	157,8 (94,5; 221,1)	105,0 (58,0 - 300,0)	10	172,2 (114,4; 230,0)	145,5 (68,0 - 300,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand (sek)	9	167,6 (111,3; 223,8)	172,0 (79,0 - 300,0)	9	181,1 (129,0; 233,2)	173,0 (82,0 - 300,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b	10	17,7 (10,7; 24,7)	25,0 (0,0 - 25,0)	10	17,7 (10,7; 24,7)	24,5 (0,0 - 25,0)

Studie	Kategorie	Baseline			Woche 15		
		N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
	- dominante Hand (n)						
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - nicht dominante Hand (n)	9	19,3 (12,2; 26,5)	25,0 (0,0 - 25,0)	9	19,3 (12,2; 26,5)	25,0 (0,0 - 25,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand (n)	10	0,7 (-0,0; 1,4)	0,0 (0,0 - 3,0)	10	1,1 (-0,3; 2,5)	0,0 (0,0 - 7,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand (n)	9	0,8 (-0,5; 2,1)	0,0 (0,0 - 6,0)	9	1,4 (-1,2; 4,0)	0,0 (0,0 - 12,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 15 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 15 vorlagen.							
KI: Konfidenzintervall; LGPT: Lafayette Grooved Pegboard Test; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl; sek: Sekunden							
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: richtig eingesetzt bedeutet in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzt (Eisai GmbH 2020c)							

Der Gesamtscore des LGPT für die dominante Hand lag im Mittel zu Studienbeginn bei 176,2 [95 %-KI 119,2; 233,2]. Zu Woche 15 lag der Mittelwert für den Gesamtscore des LGPT für die dominante Hand bei 191,0 [95 %-KI 139,0; 243,0]. Der Gesamtscore des LGPT für die nicht dominante Hand lag im Mittel zu Studienbeginn bei 187,7 [95 %-KI 136,9; 238,5]. Zu Woche 15 lag der Mittelwert für den Gesamtscore des LGPT für die nicht dominante Hand bei 201,9 [95 %-KI 154,3; 249,5]. Die Anzahl der in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzten Stifte und die Anzahl der fallen gelassenen Stifte war zu beiden Zeitpunkten nahezu identisch, unabhängig davon, ob die dominante oder die nicht dominante Hand verwendet wurde.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Woche 15 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	14,8	1,2; 28,4
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	14,2	-8,5; 36,9
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand (sek)	14,4	0,9; 27,9
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand (sek)	13,6	-9,1; 36,2
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - dominante Hand (n)	0,0	-0,7; 0,7
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - nicht dominante Hand (n)	0,0	-0,4; 0,4
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand (n)	0,4	-1,0; 1,8
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand (n)	0,7	0,0; 1,3
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 15 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 15 vorlagen.			
ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LGPT: Lafayette Grooved Pegboard Test; LSMean: Least-Squares Mean; n: Anzahl; sek: Sekunden			
b: richtig eingesetzt bedeutet in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzt			
(Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für die einzelnen Kategorien des LGPT lag für alle Kategorien kein Effekt auf die durch die LGPT beurteilte motorische Geschwindigkeit der pädiatrischen Patienten zwischen den Werten zu Baseline und den Werten zu Woche 15 vor. Einzig für die Kategorien „Gesamtscore - dominante Hand“ und „Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand“ liegen signifikante Unterschiede zwischen den Werten zu Baseline und den Werten zu Woche 15 vor.

Tabelle 4-150: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Woche 23		
Studie	Kategorie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311							

Studie	Kategorie	Baseline			Woche 23		
		N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	9	184,2 (123,0; 245,5)	140,0 (83,0 - 303,0)	9	173,6 (106,9; 240,2)	140,0 (70,0 - 309,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	8	198,1 (145,4; 250,8)	199,0 (106,0 - 306,0)	8	191,1 (139,2; 243,0)	168,0 (103,0 - 303,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand (sek)	9	166,6 (98,4; 234,7)	115,0 (58,0 - 300,0)	9	154,8 (82,1; 227,4)	115,0 (45,0 - 300,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand (sek)	8	178,6 (119,8; 237,4)	174,0 (81,0 - 300,0)	8	171,6 (113,1; 230,1)	143,0 (78,0 - 300,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - dominante Hand (n)	9	16,9 (9,2; 24,5)	25,0 (0,0 - 25,0)	9	17,4 (9,9; 25,0)	25,0 (0,0 - 25,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - nicht dominante Hand (n)	8	18,6 (10,7; 26,6)	25,0 (0,0 - 25,0)	8	18,5 (10,6; 26,4)	24,5 (0,0 - 25,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand (n)	9	0,8 (-0,0; 1,6)	0,0 (0,0 - 3,0)	9	1,3 (-0,2; 2,9)	0,0 (0,0 - 7,0)
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand (n)	8	0,9 (-0,6; 2,3)	0,0 (0,0 - 6,0)	8	1,0 (0,1; 1,9)	0,5 (0,0 - 3,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 23 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 23 vorlagen.							
KI: Konfidenzintervall; LGPT: Lafayette Grooved Pegboard Test; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl; sek: Sekunden							
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: richtig eingesetzt bedeutet in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzt (Eisai GmbH 2020c)							

Der Gesamtscore des LGPT für die dominante Hand lag im Mittel zu Studienbeginn bei 184,2 [95 %-KI 123,0; 245,5]. Zu Woche 23 lag der Mittelwert für den Gesamtscore des LGPT für die dominante Hand bei 173,6 [95 %-KI 106,9; 240,2]. Der Gesamtscore des LGPT für die nicht dominante Hand lag im Mittel zu Studienbeginn bei 198,1 [95 %-KI 145,4; 250,8]. Zu Woche 23 lag der Mittelwert für den Gesamtscore des LGPT für die nicht dominante Hand bei 191,1 [95 %-KI 139,2; 243,0]. Die Anzahl der in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzten Stifte und die Anzahl der fallen gelassenen Stifte war zu beiden Zeitpunkten nahezu identisch, unabhängig davon, ob die dominante oder die nicht dominante Hand verwendet wurde.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Woche 23 aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	-10,7	-40,6; 19,2
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	-7,0	-27,2; 13,2
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand (sek)	-11,8	-41,3; 17,7
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand (sek)	-7,0	-27,3; 13,3
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - dominante Hand (n)	0,6	-0,7; 1,8
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - nicht dominante Hand (n)	-0,1	-0,4; 0,2
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand (n)	0,6	-0,7; 1,9
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand (n)	0,1	-0,8; 1,1
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der Zeitpunkt-basierten Analyse zu Woche 23 wurden nur Patienten berücksichtigt, für die nicht-fehlende Werte zu Baseline und zu Woche 23 vorlagen.			
ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LGPT: Lafayette Grooved Pegboard Test; LSMean: Least-Squares Mean; n: Anzahl; sek: Sekunden			
b: richtig eingesetzt bedeutet in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzt			
(Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für die einzelnen Kategorien des LGPT lag für alle Kategorien kein Effekt auf die durch die LGPT beurteilte motorische Geschwindigkeit der pädiatrischen Patienten zwischen den Werten zu Baseline und den Werten zu Woche 23 vor.

Die Ergebnisse der Studie 311 sind hinsichtlich des Endpunkts Veränderung des LGPT zu Woche 15 und Woche 23 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.3 Child Behavior Check List (CBCL 1.5/5) – 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 4-152: Operationalisierung von Child Behavior Check List (CBCL 1.5/5) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Es gibt zwei leicht unterschiedliche Versionen der Child Behavior Check List (CBCL): die CBCL (1.5/5) wurde für den Einsatz bei Klein- und Vorschulkindern im Alter zwischen einhalb und fünf Jahren entwickelt, während die CBCL (6/18) die Altersspannweite von sechs bis 18 Jahren abdeckt und somit für Schulkinder geeignet ist. Die Beurteilung der psychischen Entwicklung der pädiatrischen Patienten erfolgte im Rahmen der Sicherheitsuntersuchungen mittels der Child Behavior Check List (CBCL 1.5/5) durch den behandelnden Arzt. Der Fragebogen wurde zu Baseline und zu Visite 9 (Woche 23) ausgefüllt. Die Auswertung der CBCL (1.5/5) erfolgte deskriptiv. Die Zeitpunkt-basierte Analyse zu Woche 23 erfolgte mit einem ANCOVA-Modell mit Baselinewert als Covariate.
232	Nicht erhoben
ANCOVA: Kovarianzanalyse; CBCL: Child Behavior Check List	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Child Behavior Check List (1.5/5) – weitere Untersuchungen 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			
311	---	---	nein	nein	ja	ja	---
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Child Behavior Check List (CBCL 1.5/5) entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Studie 232

Endpunkt im Rahmen der Studie 232 nicht erhoben.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-154: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "CBCL (1.5/5)" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Ende der Studie		
Studie	Kategorie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311							
Überkategorien							
Perampanel und Basistherapie	Gesamtauf- fälligkeit	20	33,6 (20,9; 46,4)	25,5 (3,0 - 116,0)	20	33,4 (18,1; 48,7)	21,5 (2,0 - 132,0)
Perampanel und Basistherapie	Interna- lisierende Störungen	20	10,2 (6,4; 13,9)	10,0 (0,0 - 36,0)	20	9,8 (5,2; 14,4)	7,0 (1,0 - 42,0)
Perampanel und Basistherapie	Externa- lisierende Störungen	20	11,4 (6,4; 16,5)	6,5 (0,0 - 43,0)	20	11,3 (5,8; 16,8)	7,0 (0,0 - 45,0)
Problemskalen							
Perampanel und Basistherapie	Emotional- Reaktiv	20	1,8 (0,4; 3,2)	0,5 (0,0 - 12,0)	20	2,3 (0,7; 3,9)	1,0 (0,0 - 11,0)
Perampanel und Basistherapie	Ängstlich / Depressiv	20	1,7 (0,6; 2,8)	1,0 (0,0 - 10,0)	20	1,8 (0,6; 2,9)	0,5 (0,0 - 10,0)
Perampanel und Basistherapie	Sozialer Rückzug	20	4,1 (2,7; 5,5)	3,5 (0,0 - 10,0)	20	3,4 (2,2; 4,6)	3,5 (0,0 - 8,0)
Perampanel und Basistherapie	Körperliche Beschwerden	20	2,5 (1,5; 3,6)	2,0 (0,0 - 8,0)	20	2,4 (1,0; 3,7)	2,0 (0,0 - 13,0)

Studie	Kategorie	Baseline			Ende der Studie		
		N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
Perampanel und Basistherapie	Aufmerksamkeitsprobleme	20	3,4 (2,3; 4,6)	2,5 (0,0 - 9,0)	20	2,7 (1,4; 4,0)	2,0 (0,0 - 10,0)
Perampanel und Basistherapie	Aggressives Verhalten	20	8,0 (4,0; 12,0)	3,5 (0,0 - 34,0)	20	8,6 (4,2; 13,0)	4,0 (0,0 - 35,0)
DSM-orientierte Skala:							
Perampanel und Basistherapie	Schlafprobleme	20	1,0 (0,3; 1,8)	0,0 (0,0 - 6,0)	20	1,0 (0,2; 1,9)	0,0 (0,0 - 6,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. Studienende ist definiert als der letzte nicht-fehlende Wert in der Behandlungsphase.							
CBCL: Child Behavior Check List; DSM: diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum							
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)							

Die Werte aller Kategorien des CBCL (1.5/5) lagen zu Baseline in einem vergleichbaren Bereich wie zu Studienende. In keiner Kategorie war der Unterschied zwischen dem Wert zu Baseline und dem Wert zum Ende der Studie größer als 1 Punkt. Ein niedrigerer Wert des CBCL (1.5/5) weist auf eine günstigere Beurteilung der Entwicklung der Patienten zu Studienende hin.

Tabelle 4-155: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des "CBCL (1.5/5)" zwischen dem Basiswert und dem Wert bei Studienende aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Überkategorien			
Perampanel und Basistherapie	Gesamtauffälligkeit	-0,2	-6,8; 6,3
Perampanel und Basistherapie	Internalisierende Störungen	-0,3	-2,7; 2,0
Perampanel und Basistherapie	Externalisierende Störungen	-0,1	-3,1; 2,8
Problemskalen			
Perampanel und Basistherapie	Emotional-Reaktiv	0,5	-0,4; 1,4
Perampanel und Basistherapie	Ängstlich / Depressiv	0,0	-0,7; 0,8
Perampanel und Basistherapie	Sozialer Rückzug	-0,7	-1,4; 0,0
Perampanel und Basistherapie	Körperliche Beschwerden	-0,2	-1,3; 0,9
Perampanel und Basistherapie	Aufmerksamkeitsprobleme	-0,8	-1,4; -0,1
Perampanel und Basistherapie	Aggressives Verhalten	0,6	-2,0; 3,2
DSM-orientierte Skala			
Perampanel und Basistherapie	DSM-orientierte Skala: Schlafprobleme	0,0	-0,7; 0,7
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. Studienende ist definiert als der letzte nicht-fehlende Wert in der Behandlungsphase.			

		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
ANCOVA: Kovarianzanalyse; CBCL: Child Behavior Check List; DSM: diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen; KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean			
(Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für die einzelnen Kategorien des CBCL (1.5/5) lag für keine Kategorie eine signifikante Änderung der über den CBCL (1.5/5) beurteilten psychischen Entwicklung der pädiatrischen Patienten zwischen den Werten zu Baseline und den Werten zu Studienende vor.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Nicht zutreffend

Die Ergebnisse der Studie 311 sind hinsichtlich des Endpunkts Veränderung der CBCL (1.5/5) zu Woche 23 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.4 Child Behavior Check List (CBCL 6/18) – 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 4-156: Operationalisierung von Child Behavior Check List (CBCL 6/18) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Es gibt zwei leicht unterschiedliche Versionen der Child Behavior Check List (CBCL): die CBCL (1.5/5) wurde für den Einsatz bei Klein- und Vorschulkindern im Alter zwischen eineinhalb und fünf Jahren entwickelt, während die CBCL (6/18) die Altersspannweite von sechs bis 18 Jahren abdeckt und somit für Schulkinder geeignet ist. Die Beurteilung der psychischen Entwicklung der pädiatrischen Patienten erfolgte im Rahmen der Sicherheitsuntersuchungen mittels der Child Behavior Check List (CBCL 6/18) durch den behandelnden Arzt. Der Fragebogen wurde zu Baseline und zu Visite 9 (Woche 23) ausgefüllt. Die Auswertung der CBCL (6/18) erfolgte deskriptiv. Die Zeitpunkt-basierte Analyse zu Woche 23 erfolgte mit einem ANCOVA-Modell mit Baselinewert als Covariate.
232	Nicht erhoben
ANCOVA: Kovarianzanalyse; CBCL: Child Behavior Check List	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Child Behavior Check List (6/18) – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Child Behavior Check List (CBCL 6/18) entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Studie 232

Endpunkt im Rahmen der Studie 232 nicht erhoben.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-158: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "CBCL (6/18)" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kategorie	Baseline			Ende der Studie		
		N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311							
Überkategorien							

Studie	Kategorie	Baseline			Ende der Studie		
		N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
Perampanel und Basistherapie	Gesamtauf-fälligkeit	122	33,0 (29,0; 37,0)	29,0 (0,0 - 118,0)	122	32,9 (28,7; 37,1)	28,5 (0,0 - 112,0)
Perampanel und Basistherapie	Gesamt-kompetenz	89	13,1 (11,7; 14,5)	12,0 (1,5 - 30,0)	89	12,9 (11,5; 14,2)	12,0 (2,0 - 27,0)
Perampanel und Basistherapie	Internalisierende Störungen	121	6,9 (5,8; 8,1)	5,0 (0,0 - 37,0)	121	6,8 (5,5; 8,0)	4,0 (0,0 - 30,0)
Perampanel und Basistherapie	Externalisierende Störungen	122	7,6 (6,3; 9,0)	5,0 (0,0 - 31,0)	122	8,0 (6,6; 9,3)	6,0 (0,0 - 33,0)
Problemskalen							
Perampanel und Basistherapie	Ängstlich / depressiv	121	2,4 (1,8; 2,9)	1,0 (0,0 - 12,0)	121	2,3 (1,7; 2,9)	1,0 (0,0 - 17,0)
Perampanel und Basistherapie	Sozialer Rückzug	120	2,2 (1,8; 2,6)	2,0 (0,0 - 11,0)	120	2,2 (1,8; 2,6)	1,0 (0,0 - 11,0)
Perampanel und Basistherapie	Körperliche Beschwerden	121	2,3 (1,9; 2,8)	1,0 (0,0 - 15,0)	121	2,2 (1,8; 2,7)	2,0 (0,0 - 12,0)
Perampanel und Basistherapie	Regelver-letzendes Verhalten	120	1,7 (1,4; 2,1)	1,0 (0,0 - 8,0)	120	1,7 (1,3; 2,0)	1,0 (0,0 - 12,0)
Perampanel und Basistherapie	Aggressives Verhalten	122	5,9 (4,9; 7,0)	5,0 (0,0 - 23,0)	122	6,3 (5,3; 7,4)	5,0 (0,0 - 25,0)
Perampanel und Basistherapie	Soziale Probleme	120	4,0 (3,4; 4,7)	3,0 (0,0 - 19,0)	120	4,1 (3,5; 4,8)	4,0 (0,0 - 16,0)
Perampanel und Basistherapie	Denk- und repetitive Probleme	122	2,2 (1,7; 2,7)	1,0 (0,0 - 14,0)	122	2,2 (1,7; 2,8)	1,0 (0,0 - 15,0)
Perampanel und Basistherapie	Aufmerksamkeitsprobleme	121	7,9 (7,1; 8,6)	8,0 (0,0 - 17,0)	121	7,8 (7,0; 8,6)	7,0 (0,0 - 18,0)
Kompetenzskalen							
Perampanel und Basistherapie	Aktivitäten	122	4,8 (4,1; 5,5)	4,5 (0,0 - 14,0)	122	4,6 (3,9; 5,3)	4,0 (0,0 - 13,0)
Perampanel und Basistherapie	Soziale Kompetenz	120	4,3 (3,8; 4,7)	4,0 (0,0 - 11,5)	120	4,2 (3,7; 4,6)	4,0 (0,0 - 12,0)
Perampanel und Basistherapie	Schule	90	3,1 (2,8; 3,4)	3,0 (0,0 - 6,0)	90	3,0 (2,8; 3,3)	3,0 (1,0 - 6,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets.							
Studienende ist definiert als der letzte nicht-fehlende Wert in der Behandlungsphase.							
CBCL: Child Behavior Check List; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum							

		Baseline			Ende der Studie		
Studie	Kategorie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)							

Die Gesamtkompetenz gemessen über die CBCL (6/18) lag im Mittel zu Studienbeginn bei 13,1 [95 %-KI 11,7; 14,5]. Zum Studienende lag der Mittelwert für die Gesamtkompetenz des CBCL (6/18) bei 12,9 [95 %-KI 11,5; 14,2]. Die Werte aller Kategorien des CBCL (6/18) lagen zu Baseline in einem vergleichbaren Bereich wie zu Studienende. In keiner Kategorie war der Unterschied zwischen dem Wert zu Baseline und dem Wert zum Ende der Studie größer als 1 Punkt. Ein niedrigerer Wert des CBCL (6/18) weist auf eine günstigere Beurteilung der Entwicklung der Patienten zu Studienende hin.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des "CBCL (6/18)" zwischen dem Basiswert und dem Wert bei Studienende aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Überkategorien			
Perampanel und Basistherapie	Gesamtauffälligkeit	-0,1	-2,4; 2,2
Perampanel und Basistherapie	Gesamtkompetenz	-0,2	-0,9; 0,4
Perampanel und Basistherapie	Internalisierende Störungen	-0,2	-0,8; 0,5
Perampanel und Basistherapie	Externalisierende Störungen	0,3	-0,6; 1,3
Problemskalen			
Perampanel und Basistherapie	Ängstlich / depressiv	-0,0	-0,4; 0,3
Perampanel und Basistherapie	Sozialer Rückzug	-0,0	-0,3; 0,3
Perampanel und Basistherapie	Körperliche Beschwerden	-0,1	-0,4; 0,2
Perampanel und Basistherapie	Regelverletzendes Verhalten	-0,1	-0,3; 0,2
Perampanel und Basistherapie	Aggressives Verhalten	0,4	-0,3; 1,1
Perampanel und Basistherapie	Soziale Probleme	0,1	-0,3; 0,5
Perampanel und Basistherapie	Denk- und repetitive Probleme	0,0	-0,3; 0,3
Perampanel und Basistherapie	Aufmerksamkeitsprobleme	-0,1	-0,6; 0,5
Kompetenzskalen			
Perampanel und Basistherapie	Aktivitäten	-0,2	-0,6; 0,1
Perampanel und Basistherapie	Soziale Kompetenz	-0,1	-0,4; 0,2
Perampanel und Basistherapie	Schule	-0,0	-0,2; 0,1
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. Studienende ist definiert als der letzte nicht-fehlende Wert in der Behandlungsphase.			
ANCOVA: Kovarianzanalyse; CBCL: Child Behavior Check List; KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean			
(Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für die einzelnen Kategorien des CBCL (6/18) lag für keine Kategorie eine signifikante Änderung der über den CBCL (6/18) beurteilten psychischen Entwicklung der pädiatrischen Patienten zwischen den Werten zu Baseline und den Werten zu Studienende vor.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Tabelle 4-160: Ergebnisse der deskriptiven Analyse für "CBCL (6/18)" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Baseline			Ende der Studie		
Studie	Kategorie	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
311							
Überkategorien							
Perampanel und Basistherapie	Gesamt- auffälligkeit	23	47,3 (37,0; 57,6)	41,0 (14,0 - 113,0)	23	48,0 (35,7; 60,3)	50,0 (12,0 - 123,0)
Perampanel und Basistherapie	Gesamt- kompetenz	16	15,6 (13,3; 17,8)	16,8 (5,0 - 21,0)	16	13,7 (11,6; 15,8)	14,5 (5,5 - 20,0)
Perampanel und Basistherapie	Internalisi- sierende Störungen	23	9,9 (7,2; 12,7)	7,0 (2,0 - 26,0)	23	10,9 (7,2; 14,6)	8,0 (0,0 - 31,0)
Perampanel und Basistherapie	Externalisi- sierende Störungen	23	12,4 (8,3; 16,6)	12,0 (1,0 - 35,0)	23	12,5 (8,2; 16,8)	11,0 (1,0 - 40,0)
Problemskalen							
Perampanel und Basistherapie	Ängstlich / depressiv	23	3,2 (1,8; 4,6)	2,0 (0,0 - 13,0)	23	4,3 (2,4; 6,1)	3,0 (0,0 - 17,0)
Perampanel und Basistherapie	Sozialer Rückzug	23	3,1 (2,0; 4,2)	2,0 (0,0 - 9,0)	23	3,3 (1,9; 4,7)	2,0 (0,0 - 11,0)
Perampanel und Basistherapie	Körperliche Beschwerden	23	3,6 (2,3; 4,8)	3,0 (0,0 - 13,0)	23	3,3 (2,0; 4,7)	3,0 (0,0 - 12,0)
Perampanel und Basistherapie	Regelver- letzendes Verhalten	23	3,1 (1,9; 4,3)	3,0 (0,0 - 10,0)	23	2,9 (1,7; 4,0)	2,0 (0,0 - 10,0)
Perampanel und Basistherapie	Aggressives Verhalten	23	9,3 (6,3; 12,4)	8,0 (1,0 - 25,0)	23	9,7 (6,4; 12,9)	8,0 (1,0 - 30,0)
Perampanel und Basistherapie	Soziale Probleme	23	6,2 (4,5; 8,0)	5,0 (0,0 - 15,0)	23	6,1 (4,4; 7,8)	5,0 (0,0 - 15,0)
Perampanel und Basistherapie	Denk- und repetitive Probleme	23	3,7 (2,3; 5,0)	3,0 (0,0 - 13,0)	23	2,6 (1,2; 3,9)	1,0 (0,0 - 11,0)

Studie	Kategorie	Baseline			Ende der Studie		
		N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)	N ^a	Mittelwert (95 %-KI)	Median (Min-Max)
Perampanel und Basistherapie	Aufmerksamkeitsprobleme	23	10,1 (8,3; 11,9)	10,0 (1,0 - 19,0)	23	10,1 (8,2; 12,0)	11,0 (1,0 - 20,0)
Kompetenzskalen							
Perampanel und Basistherapie	Aktivitäten	23	6,3 (5,1; 7,5)	6,5 (0,0 - 10,5)	23	6,2 (4,9; 7,5)	7,0 (0,0 - 11,5)
Perampanel und Basistherapie	Soziale Kompetenz	23	4,5 (3,5; 5,6)	5,0 (0,0 - 10,5)	23	4,0 (3,1; 4,9)	4,5 (0,0 - 8,0)
Perampanel und Basistherapie	Schule	16	3,2 (2,4; 4,0)	3,0 (1,0 - 6,0)	16	2,6 (1,8; 3,3)	2,2 (0,0 - 5,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. Studienende ist definiert als der letzte nicht-fehlende Werte in der Behandlungsphase.							
CBCL: Child Behavior Check List; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum							
a: Zahl der Patienten in der Auswertung (Eisai GmbH 2020c)							

Die Gesamtkompetenz gemessen über die CBCL (6/18) lag im Mittel zu Studienbeginn bei 15,6 [95 %-KI 13,3; 17,8]. Zum Studienende lag der Mittelwert für die Gesamtkompetenz des CBCL (6/18) bei 13,7 [95 %-KI 11,6; 15,8]. Die Werte aller Kategorien des CBCL (6/18) lagen zu Baseline in einem vergleichbaren Bereich wie zu Studienende. In den meisten Kategorien war der Unterschied zwischen dem Wert zu Baseline und dem Wert zum Ende der Studie nicht größer als 1 Punkt. Einzig in der Problem-Skala: Ängstlich / depressiv und der Problem-Skala: Denk-, (Schlaf-) und repetitive Probleme war der Unterschied größer als 1 Punkt der Skala. Ein niedriger Wert des CBCL weist auf eine günstigere Beurteilung der Entwicklung der Patienten zu Studienende hin.

Tabelle 4-161: Ergebnisse für die Veränderung des Werts des "CBCL (6/18)" zwischen dem Basiswert und dem Wert bei Studienende aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einer ANCOVA

		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Überkategorie			
Perampanel und Basistherapie	Gesamtauffälligkeit	0,7	-9,2; 10,6
Perampanel und Basistherapie	Gesamtkompetenz	-1,9	-3,6; -0,1
Perampanel und Basistherapie	Internalisierende Störungen	1,0	-2,1; 4,1
Perampanel und Basistherapie	Externalisierende Störungen	0,1	-3,5; 3,7
Problemskalen			
Perampanel und Basistherapie	Ängstlich / depressiv	1,0	-0,6; 2,7

Studie	Kategorie	Veränderung seit Baseline	
		LSMean	95 %-KI
Perampanel und Basistherapie	Sozialer Rückzug	0,2	-1,2; 1,6
Perampanel und Basistherapie	Körperliche Beschwerden	-0,2	-1,3; 0,8
Perampanel und Basistherapie	Regelverletzendes Verhalten	-0,2	-1,1; 0,7
Perampanel und Basistherapie	Aggressives Verhalten	0,3	-2,5; 3,1
Perampanel und Basistherapie	Soziale Probleme	-0,1	-1,4; 1,1
Perampanel und Basistherapie	Denk- und repetitive Probleme	-1,1	-2,2; 0,1
Perampanel und Basistherapie	Aufmerksamkeitsprobleme	0,0	-1,2; 1,2
Kompetenzskalen			
Perampanel und Basistherapie	Aktivitäten	-0,1	-1,4; 1,1
Perampanel und Basistherapie	Soziale Kompetenz	-0,5	-1,4; 0,4
Perampanel und Basistherapie	Schule	-0,6	-1,0; -0,2
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. Studienende ist definiert als der letzte nicht-fehlende Werte in der Behandlungsphase.			
ANCOVA: Kovarianzanalyse; CBCL: Child Behavior Check List; KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean			
(Eisai GmbH 2020c)			

Basierend auf einer ANCOVA für die einzelnen Kategorien des CBCL (6/18) liegen für die Gesamtkompetenz gemessen über den CBCL (6/18) und für die Kompetenz-Skala: Schule eine signifikante Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline vor. Für keine der anderen Kategorie konnte eine signifikante Änderung der über den CBCL (6/18) beurteilten psychischen Entwicklung der pädiatrischen Patienten zwischen den Werten zu Baseline und den Werten zu Studienende festgestellt werden.

Die Ergebnisse der Studie 311 sind hinsichtlich des Endpunkts Veränderung der CBCL (6/18) zu Woche 23 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.4 Endpunkte zur Verträglichkeit von Perampanel - Weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.4.1 Verträglichkeit, übergeordnete Kategorien – 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 4-162: Operationalisierung von Verträglichkeit, übergeordnete Kategorien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UE (unter Berücksichtigung jeglicher UE) Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUE Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren schweren UE Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UE, die zu einem Therapieabbruch führten Gesamtzahl der Patienten mit einem oder mehreren UE von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
	Ein UE ist jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung. Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das zum Tode führt, lebensbedrohend ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung führt, zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsdefekt führt oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung medizinisch bedeutsames Ereignis. Ein schweres UE ist jedes UE, das von den behandelnden Ärzten bei der Beurteilung als schwer eingestuft wurde. Als schwer wurden UE betrachtet, die zu einer Unfähigkeit, normale, tägliche Aktivitäten auszuführen, führten. Als UE von besonderem Interesse wurden a priori die folgenden UE definiert: • Demenz (SMQ) • Psychose und psychotische Erkrankungen (SMQ) • Feindseligkeit / Aggression (SMQ) • Konvulsionen (SMQ) • Herz / EKG • Ausschlag • Depression und Suizid / Selbstverletzendes Verhalten (SMQ) • Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) • Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Umfassende Suche (SMQ) • Sturz (PT) Die Zuordnung der UE zu SOC und PT erfolgte nach MedDRA 18.1
Studie 232	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UE (unter Berücksichtigung jeglicher UE) Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUE Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren schweren UE Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UE, die zu einem Therapieabbruch führten Gesamtzahl der Patienten mit einem oder mehreren UE von besonderem Interesse Ein UE ist jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung. Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das zum Tode führt, lebensbedrohend ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung führt, zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsdefekt führt oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung medizinisch bedeutsames Ereignis. Ein schweres UE ist jedes UE, das von den behandelnden Ärzten bei der Beurteilung als schwer eingestuft wurde. Als schwer wurden UE betrachtet, die zu einer Unfähigkeit, normale, tägliche Aktivitäten auszuführen, führten. Als UE von besonderem Interesse wurden a priori die folgenden UE definiert: • Demenz (SMQ) • Psychose und psychotische Erkrankungen (SMQ) • Feindseligkeit / Aggression (SMQ) • Konvulsionen (SMQ) • Herz / EKG • Ausschlag • Depression und Suizid / Selbstverletzendes Verhalten (SMQ)

Studie	Operationalisierung
	• Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) • Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Umfassende Suche (SMQ) • Sturz (PT) Die Zuordnung der UE zu SOC und PT erfolgte nach MedDRA 16.1
	PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse;
	(Eisai Inc. 2014, 2018)

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.

Tabelle 4-163: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit, übergeordnete Kategorien“ – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
232	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit, übergeordnete Kategorien“ entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Studie 232

Bei der Studie 232 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit, übergeordnete Kategorien“ entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt "Verträglichkeit, übergeordnete Kategorien" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
Jegliche UE	149	134	89,9 [83,9; 94,3]
SUE	149	23	15,4 [10,0; 22,3]
Schwere UE	149	10	6,7 [3,3; 12,0]
UE, die zum Therapieabbruch führten	149	14	9,4 [5,2; 15,3]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets.			
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse			
(Eisai GmbH 2020c)			

Bei 134 von 149 Patienten wurde ein UE im Verlauf der Studie festgestellt. Bei 23 Patienten wurde ein SUE und bei 10 Patienten ein schweres UE dokumentiert. In 14 Fällen führte das UE zu einem Abbruch der Therapie.

Tabelle 4-165: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
UESI Demenz (SMQ) ^a	149	62	41,6 [33,6; 50,0]
UESI Psychose und psychotische Erkrankungen (SMQ)	149	6	4,0 [1,5; 8,6]
UESI Feindseligkeit / Aggression (SMQ)	149	44	29,5 [22,4; 37,6]
UESI Konvulsionen (SMQ)	149	14	9,4 [5,2; 15,3]
UESI Herz / EKG	149	2	1,3 [0,2; 4,8]
UESI Ausschlag	149	22	14,8 [9,5; 21,5]
UESI Depression und Suizid / Selbstverletzendes Verhalten (SMQ)	149	14	9,4 [5,2; 15,3]
UESI Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ)	149	1	0,7 [0,0; 3,7]

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
UESI Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Umfassende Suche (SMQ)	149	0	0,0 [0,0; 2,5]
UESI Sturz (PT)	149	2	1,3 [0,2; 4,8]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets.			
a: Die breite Version der SMQ "Demenz", die hier verwendet wurde, sollte sicherstellen, dass jegliche Ereignisse, die in irgendeiner Form mit Kognition zusammenhängen, erfasst werden. Die SMQ Demenz ersetzt in Studie 311 die SMQ Aufmerksamkeit und Kognition. Der Hauptanteil des SMQ Demenz fällt auf das PT Somnolenz.			
EKG: Elektrokardiogramm; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; PT: Preferred Term; SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
(Eisai GmbH 2020c)			

A priori wurden 10 UE von besonderem Interesse im Studienplan definiert. Für fünf der a priori definierten UE von besonderem Interesse wurden weniger als 5 % Ereignisse festgestellt. Mit mehr als 5 % Häufigkeit wurden Demenz (41,6 %), Feindseligkeit / Aggression (29,5 %), Ausschlag (14,8 %), Konvulsionen (9,4 %) und Depression und Suizid / Selbstverletzendes Verhalten (9,4 %) berichtet.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt "Verträglichkeit, übergeordnete Kategorien" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
Jegliche UE	25	20	80,0 [59,3; 93,2]
Schwerwiegende UE	25	1	4,0 [0,1; 20,4]
Schwere UE	25	2	8,0 [1,0; 26,0]
UE, die zum Therapieabbruch führten	25	3	12,0 [2,6; 31,2]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets.			
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; UE: Unerwünschte Ereignisse			
(Eisai GmbH 2020c)			

Bei 20 von 25 Patienten wurde ein UE im Verlauf der Studie festgestellt. Bei einem Patienten wurde ein SUE und bei zwei Patienten ein schweres UE dokumentiert. In drei Fällen führte das UE zu einem Abbruch der Therapie.

Tabelle 4-167: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
UESI Demenz (SMQ) ^a	25	10	40,0 [21,1; 61,3]
UESI Psychose und psychotische Erkrankungen (SMQ)	25	1	4,0 [0,1; 20,4]
UESI Feindseligkeit / Aggression (SMQ)	25	9	36,0 [18,0; 57,5]
UESI Konvulsionen (SMQ)	25	2	8,0 [1,0; 26,0]
UESI Herz / EKG	25	0	0,0 [0,0; 13,7]
UESI Ausschlag	25	3	12,0 [2,6; 31,2]
UESI Depression und Suizid / selbstverletzendes Verhalten (SMQ)	25	3	12,0 [2,6; 31,2]
UESI Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ)	25	1	4,0 [0,1; 20,4]
UESI Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Umfassende Suche (SMQ)	25	0	0,0 [0,0; 13,7]
UESI Sturz (PT)	25	2	8,0 [1,0; 26,0]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets.			
a: Die breite Version der SMQ "Demenz", die hier verwendet wurde, sollte sicherstellen, dass jegliche Ereignisse, die in irgendeiner Form mit Kognition zusammenhängen, erfasst werden. Die SMQ "Demenz" ersetzt in Studie 311 die SMQ "Aufmerksamkeit und Kognition". Der Hauptanteil des SMQ "Demenz" fällt auf das PT Somnolenz.			
EKG: Elektrokardiogramm; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; PT: Preferred Term; SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
(Eisai GmbH 2020c)			

A priori wurden 10 UE von besonderem Interesse im Studienplan definiert. Für vier der a priori definierten UE von besonderem Interesse wurden weniger als 5 % Ereignisse festgestellt. Mit mehr als 5 % Häufigkeit wurden Demenz (40,0 %), Feindseligkeit / Aggression (36,0 %), Ausschlag (12,0 %), Depression und Suizid / Selbstverletzendes Verhalten (12,0 %), Konvulsionen (8,0 %) und Sturz (8,0 %) berichtet.

Studie 232 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt "Verträglichkeit, übergeordnete Kategorien" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
Jegliche UE	31	30	96,8 [83,3; 99,9]
Schwerwiegende UE	31	4	12,9 [3,6; 29,8]
Schwere UE	31	4	12,9 [3,6; 29,8]
UE, die zum Therapieabbruch führten	31	1	3,2 [0,1; 16,7]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets.			
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; UE: Unerwünschte Ereignisse			
(Eisai GmbH 2020c)			

Bei 30 von 31 Patienten wurde ein UE im Verlauf der Studie festgestellt. Bei vier Patienten wurde ein SUE und bei vier Patienten ein schweres UE dokumentiert. In einem Fall führte das UE zu einem Abbruch der Therapie.

Tabelle 4-169: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
UESI Demenz (SMQ) ^a	31	9	29,0 [14,2; 48,0]
UESI Psychose und psychotische Erkrankungen (SMQ)	31	2	6,5 [0,8; 21,4]
UESI Feindseligkeit / Aggression (SMQ)	31	9	29,0 [14,2; 48,0]
UESI Konvulsionen (SMQ)	31	0	0,0 [0,0; 11,2]
UESI Herz / EKG	31	0	0,0 [0,0; 11,2]
UESI Ausschlag	31	1	3,2 [0,1; 16,7]
UESI Depression und Suizid / Selbstverletzendes Verhalten (SMQ)	31	0	0,0 [0,0; 11,2]
UESI Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ)	31	0	0,0 [0,0; 11,2]
UESI Leberbedingte Laboranomalitäten	31	0	0,0 [0,0; 11,2]
UESI Sturz (PT)	31	1	3,2 [0,1; 16,7]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 16.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
a: Die breite Version der SMQ "Demenz", die hier verwendet wurde, sollte sicherstellen, dass jegliche Ereignisse, die in irgendeiner Form mit Kognition zusammenhängen, erfasst werden. Die SMQ "Demenz" ersetzt in Studie 232 die SMQ "Aufmerksamkeit und Kognition". Der Hauptanteil des SMQ "Demenz" fällt auf das PT Somnolenz.			
EKG: Elektrokardiogramm; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; PT: Preferred Term; SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
(Eisai GmbH 2020c)			

A priori wurden 10 UE von besonderem Interesse im Studienplan definiert. Für acht der a priori definierten UE von besonderem Interesse wurden weniger als 5 % Ereignisse festgestellt. Mit mehr als 5 % Häufigkeit wurden Demenz (29,0 %) und Feindseligkeit / Aggressionen (29,0 %), berichtet.

Studie 232 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Die Betrachtung der Teilpopulation C2 (PGTC) aus Studie 232 basiert auf drei Patienten. Damit liegen zu wenige Daten für eine inferenzstatistische Analyse der Teilpopulation aus Studie 232 vor.

Die Ergebnisse der Studien 232 und 311 sind hinsichtlich des Endpunkts Verträglichkeit, übergeordnete Kategorien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.4.2 Verträglichkeit nach SOC und PT – 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 4-170: Operationalisierung von Verträglichkeit nach SOC und PT – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
311	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UE (unter Berücksichtigung jeglicher UE) Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUE Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren schweren UE Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UE, die zu einem Therapieabbruch führten Ein UE ist jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das zum Tode führt, lebensbedrohend ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung führt, zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsdefekt führt oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung medizinisch bedeutsames Ereignis. Ein schweres UE ist jedes UE, das von den behandelnden Ärzten bei der Beurteilung als schwer eingestuft wurde. Als schwer wurden UE betrachtet, die zu einer Unfähigkeit normale tägliche Aktivitäten auszuführen, führten. Die Zuordnung der UE zu SOC und PT erfolgte nach MedDRA 18.1.
232	Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UE (unter Berücksichtigung jeglicher UE) Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren SUE Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren schweren UE Gesamtanzahl der Patienten mit einem oder mehreren UE, die zu einem Therapieabbruch führten Ein UE ist jedes Vorkommnis, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands, bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung. Ein SUE ist jedes unerwünschte Ereignis, das zum Tode führt, lebensbedrohend ist, einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung führt, zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsdefekt führt oder ein anderes, nach medizinischer Einschätzung medizinisch bedeutsames Ereignis. Ein schweres UE ist jedes UE, das von den behandelnden Ärzten bei der Beurteilung als schwer eingestuft wurde. Als schwer wurden UE betrachtet, die zu einer Unfähigkeit normale tägliche Aktivitäten auszuführen, führten. Die Zuordnung der UE zu SOC und PT erfolgte nach MedDRA 16.1
PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse;	
(Eisai Inc. 2014, 2018)	

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.

Tabelle 4-171: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit nach SOC und PT“ – weitere Untersuchungen 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			
311	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
232	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Einarmige Studie							

Studie 311

Bei der Studie 311 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit nach SOC und PT entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

Studie 232

Bei der Studie 232 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Verträglichkeit nach SOC und PT entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der Endpunkt wurde vorab definiert.

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.

Studie 311 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-172: Ergebnisse für die Endpunkte "Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	149	40	26,9 [19,9; 34,7]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	149	34	22,8 [16,4; 30,4]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	149	81	54,4 [46,0; 62,5]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	149	17	11,4 [6,8; 17,6]
SOC Untersuchungen	149	11	7,4 [3,7; 12,8]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	149	80	53,7 [45,4; 61,9]
SOC Psychiatrische Erkrankungen	149	55	36,9 [29,2; 45,2]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	149	22	14,8 [9,5; 21,5]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	149	21	14,1 [8,9; 20,7]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets. Es werden nur Ereignisse gezeigt, die in mindestens 10 Patienten aufgetreten sind.			
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; SOC: MedDRA System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse (Eisai GmbH 2020c)			

Unter den UE von jeglichem Schweregrad wurden in den folgenden SOC bei mindestens 10 % der Patienten Ereignisse berichtet: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Erkrankungen des Nervensystems, Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.

Tabelle 4-173: Ergebnisse für die Endpunkte "Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
PT Aggression	149	15	10,1 [5,7; 16,1]
PT Schwindelgefühl	149	18	12,1 [7,3; 18,4]
PT Gastroenteritis	149	11	7,4 [3,7; 12,8]
PT Grippe	149	15	10,1 [5,7; 16,1]
PT Reizbarkeit	149	18	12,1 [7,3; 18,4]
PT Nasopharyngitis	149	32	21,5 [15,2; 28,9]
PT Fieber	149	20	13,4 [8,4; 20,0]
PT Somnolenz	149	42	28,2 [21,1; 36,1]
PT Infektion der oberen Atemwege	149	10	6,7 [3,3; 12,0]

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
PT Erbrechen	149	16	10,7 [6,3; 16,9]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets. Es werden nur Ereignisse gezeigt, die in mindestens 10 Patienten aufgetreten sind.			
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; PT: MedDRA Preferred Term; UE: Unerwünschte Ereignisse			
(Eisai GmbH 2020c)			

Unter den UE von jeglichem Schweregrad wurden in den folgenden PT bei mindestens 10 % der Patienten Ereignisse berichtet: Aggression, Schwindelgefühl, Grippe, Reizbarkeit, Nasopharyngitis, Fieber, Somnolenz, Infektion der oberen Atemwege und Erbrechen.

Tabelle 4-174: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	149	10	6,71 [3,27; 12,00]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	149	9	6,04 [2,80; 11,16]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets. Es werden nur Ereignisse gezeigt, die in mindestens 5 % der Patienten (mindestens 8 Patienten) aufgetreten sind.			
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; SOC: MedDRA System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse			
(Eisai GmbH 2020c)			

Unter den SUE wurden in den folgenden SOC bei mindestens 5 % der Patienten Ereignisse berichtet: Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems.

Unter den SUE wurde für kein PT bei mindestens 5 % der Patienten Ereignisse berichtet.

Unter den schweren UE wurden für kein SOC oder PT bei mindestens 5 % der Patienten Ereignisse berichtet.

Tabelle 4-175: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	149	5	3,4 [1,1; 7,7]
SOC Psychiatrische Erkrankungen	149	8	5,4 [2,4; 10,3]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets.			
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; SOC: MedDRA System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse			
(Eisai GmbH 2020c)			

Unter den UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden in den folgenden SOC bei mehr als 5 % der Patienten Ereignisse berichtet: Psychiatrische Erkrankungen.

Tabelle 4-176: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
PT Aggression	149	3	2,0 [0,4; 5,8]
PT Ärger	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
PT Angst	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
PT Gleichgewichtsstörung	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
PT Bradyphrenie	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
PT Kognitive Störung	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
PT Disruptive Mood Dysregulation Disorder	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
PT Schwindelgefühl	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
PT Medikamentenausschlag	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
PT Dysarthrie	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
PT Fokale dyskognitive Anfälle	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
PT Gangstörung	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
PT Reizbarkeit	149	2	1,3 [0,2; 4,8]
PT Stimmungsänderung	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
PT Rasmussen-Enzephalitis	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
PT Krampfanfall	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
PT Virale Myokarditis	149	1	0,7 [0,0; 3,7]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets.			
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; PT: MedDRA Preferred Term; UE: Unerwünschte Ereignisse			
(Eisai GmbH 2020c)			

Unter den UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden für kein PT bei mindestens 5 % der Patienten Ereignisse berichtet.

Studie 311 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Tabelle 4-177: Ergebnisse für die Endpunkte "Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25	9	36,0 [18,0; 57,5]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25	4	16,0 [4,5; 36,1]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25	6	24,0 [9,4; 45,1]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25	8	32,0 [15,0; 53,5]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	25	5	20,0 [6,8; 40,7]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	25	15	60,0 [38,7; 78,9]
SOC Psychiatrische Erkrankungen	25	9	36,0 [18,0; 57,5]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25	5	20,0 [6,8; 40,7]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	25	4	16,0 [4,5; 36,1]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets. Es werden nur Ereignisse gezeigt, die in mindestens 10 % der Patienten (mindestens 3 Patienten) aufgetreten sind.			
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; SOC: MedDRA System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse			
(Eisai GmbH 2020c)			

Unter den UE von jeglichem Schweregrad wurden in den folgenden SOC bei mindestens 10 % der Patienten Ereignisse berichtet: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.

Tabelle 4-178: Ergebnisse für die Endpunkte "Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
PT Obstipation	25	3	12,0 [2,6; 31,2]
PT Appetit vermindert	25	4	16,0 [4,5; 36,1]
PT Schwindelgefühl	25	4	16,0 [4,5; 36,1]
PT Kopfschmerz	25	4	16,0 [4,5; 36,1]
PT Reizbarkeit	25	4	16,0 [4,5; 36,1]
PT Risswunde	25	3	12,0 [2,6; 31,2]
PT Somnolenz	25	5	20,0 [6,8; 40,7]
PT Erbrechen	25	4	16,0 [4,5; 36,1]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets. Es werden nur Ereignisse gezeigt, die in mindestens 10 % der Patienten (mindestens 3 Patienten) aufgetreten sind.			
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; PT: MedDRA Preferred Term; UE: Unerwünschte Ereignisse (Eisai GmbH 2020c)			

Unter den UE von jeglichem Schweregrad wurden in den folgenden SOC bei mindestens 10 % der Patienten Ereignisse berichtet: Obstipation, Appetit vermindert, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Reizbarkeit, Risswunde, Somnolenz und Erbrechen.

Unter den SUE wurden für kein SOC oder PT bei mindestens 5 % der Patienten Ereignisse berichtet.

Unter den schweren UE wurden für kein SOC oder PT bei mindestens 5 % der Patienten Ereignisse berichtet.

Tabelle 4-179: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	25	2	8,0 [1,0; 26,0]
SOC Psychiatrische Erkrankungen	25	2	8,0 [1,0; 26,0]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets.			
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; SOC: MedDRA System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse (Eisai GmbH 2020c)			

Unter den UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden in den folgenden SOC bei mindestens 5 % der Patienten Ereignisse berichtet: Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen.

Tabelle 4-180: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
PT anomales Verhalten	25	1	4,0 [0,1; 20,4]
PT Gleichgewichtsstörung	25	1	4,0 [0,1; 20,4]
PT Reizbarkeit	25	1	4,0 [0,1; 20,4]
PT Krampfanfall	25	1	4,0 [0,1; 20,4]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets.			
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; PT: MedDRA Preferred Term; UE: Unerwünschte Ereignisse			
(Eisai GmbH 2020c)			

Unter den UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden für kein PT bei mindestens 5 % der Patienten Ereignisse berichtet.

Studie 232 – Teilpopulation C1 (POS)

Tabelle 4-181: Ergebnisse für die Endpunkte "Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
SOC Augenerkrankungen	31	4	12,9 [3,6; 29,8]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31	12	38,7 [21,9; 57,8]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31	12	38,7 [21,9; 57,8]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31	11	35,5 [19,3; 54,6]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	31	4	12,9 [3,6; 29,8]
SOC Untersuchungen	31	9	29,0 [14,2; 48,0]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	31	6	19,4 [7,5; 37,5]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	31	15	48,4 [30,2; 66,9]
SOC Psychiatrische Erkrankungen	31	11	35,5 [19,2; 54,6]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31	7	22,6 [9,6; 41,1]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	31	6	19,4 [7,5; 37,5]

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets. Es werden nur Ereignisse gezeigt, die in mindestens 10 % der Patienten (mindestens 4 Patienten) aufgetreten sind. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 16.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; SOC: MedDRA System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse			
(Eisai GmbH 2020c)			

Unter den UE von jeglichem Schweregrad wurden in den folgenden SOC bei mindestens 10 % der Patienten Ereignisse berichtet: Augenerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.

Tabelle 4-182: Ergebnisse für die Endpunkte "Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
PT Schmerzen Oberbauch	31	4	12,9 [3,6; 29,8]
PT Schwindelgefühl	31	4	12,9 [3,6; 29,8]
PT Ermüdung	31	7	22,6 [9,6; 41,1]
PT Reizbarkeit	31	5	16,1 [5,5; 33,7]
PT Fieber	31	4	12,9 [3,6; 29,8]
PT Infektion der oberen Atemwege	31	4	12,9 [3,6; 29,8]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets. Es werden nur Ereignisse gezeigt, die in mindestens 10 % der Patienten (mindestens 4 Patienten) aufgetreten sind. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 16.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; PT: MedDRA Preferred Term; UE: Unerwünschte Ereignisse			
(Eisai GmbH 2020c)			

Unter den UE von jeglichem Schweregrad wurden in den folgenden SOC bei mindestens 10 % der Patienten Ereignisse berichtet: Schmerzen Oberbauch, Schwindelgefühl, Ermüdung, Reizbarkeit, Fieber und Infektion der oberen Atemwege.

Tabelle 4-183: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31	2	6,5 [0,8; 21,4]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets. Es werden nur Ereignisse gezeigt, die in mindestens 5 % der Patienten (mindestens 2 Patienten) aufgetreten sind. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 16.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; SOC: MedDRA System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse			
(Eisai GmbH 2020c)			

Unter den SUE wurden in den folgenden SOC bei mindestens 5 % der Patienten Ereignisse berichtet: Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Unter den SUE wurden für kein PT bei mindestens 5 % der Patienten Ereignisse berichtet.

Unter den schweren UE wurden für kein SOC oder PT bei mindestens 5 % der Patienten Ereignisse berichtet.

Tabelle 4-184: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
SOC Psychiatrische Erkrankungen	31	1	3,2 [1,0; 16,7]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 16.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; SOC: MedDRA System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse			
(Eisai GmbH 2020c)			

Unter den UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden für kein SOC bei mindestens 5 % der Patienten Ereignisse berichtet.

Tabelle 4-185: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT" aus Studie 232 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N	Patienten mit Ereignis	% Patienten mit Ereignis [95 %-KI]
PT anomales Verhalten	31	1	3,2 [1,0; 16,7]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety-Sets. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 16.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.			
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl Patienten; PT: MedDRA Preferred Term; UE: Unerwünschte Ereignisse			
(Eisai GmbH 2020c)			

Unter den UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden für kein PT bei mindestens 5 % der Patienten Ereignisse berichtet.

Studie 232 – Teilpopulation C2 (PGTC)

Die Betrachtung der Teilpopulation C2 (PGTC) aus Studie 232 basiert auf drei Patienten. Damit liegen zu wenige Daten für eine inferenzstatistische Analyse der Teilpopulation aus Studie 232 vor.

Die Ergebnisse der Studien 232 und 311 sind hinsichtlich des Endpunkts Verträglichkeitsnach SOC und PT auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.5 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.***

Da zur Bestimmung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) gegenüber der im AWG eingesetzten ZVT weder direkte noch adjustierte indirekte Vergleiche zur Verfügung stehen, werden keinen Subgruppenanalysen im Dossier dargestellt. Da die Zulassungsstudien 232 und 311 ohne Vergleichsarm durchgeführt wurden, können keine Interaktionsterme berechnet werden, um Subgruppeneffekte, die für die Bewertung des Zusatznutzen bedeutsam sind, von Subgruppeneffekten, die für die Bewertung des Zusatznutzen nicht bedeutsam sind, zu unterscheiden.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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 4-186: Liste der eingeschlossenen Studien

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 und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
311	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. 2018)	ja (ClinicalTrials.gov 2020; EU-CTR 0000b; WHO-ICTRP 2017b, 2019, 2020)	ja (Fogarasi 2020)
232	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. 2014)	Ja (ClinicalTrials.gov 2016; EU-CTR 0000a; WHO-ICTRP 2017a)	ja (Renfro 2019)
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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) gegenüber der im jeweiligen AWG

eingesetzten ZVT dargelegt. Vom G-BA wurden für die Teilpopulation C1 (POS) Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproinsäure, Zonisamid und Brivaracetam als ZVT festgelegt und für die Teilpopulation C2 (PGTC) wurden Lamotrigin, Topiramat, Valproinsäure und Clobazam als ZVT festgelegt.

Wie in Modul 3.1.2 ausführlich begründet, teilt Eisai die Rationale des G-BA für die Bestimmung von Valproinsäure als ZVT nicht. Valproinsäure kann nach Ansicht von Eisai aufgrund der dem Wirkstoff innewohnenden Teratogenität, der Hepatotoxizität sowie dem Risiko metabolische und hormonelle Störungen auszulösen und darüber hinaus dem Fehlen einer modernen Evidenzbasis anhand von Endpunktstudien im AWG nicht als Therapieoption im Sinne der ZVT-Bestimmung verstanden werden. Dies trifft sowohl für Teilpopulation C1 als auch für Teilpopulation C2 zu. Des Weiteren ist für Clobazam keinerlei aktuell relevante Evidenz aus RCT im AWG von Perampanel verfügbar. Es fehlt somit die Evidenzbasis anhand von Endpunktstudien im AWG. Außerdem ist das Risiko der Abhängigkeitsentwicklung auch bei therapeutischer Dosierung so weit einschränkend, dass Clobazam nicht als gleichrangige Therapieoption im Sinne der ZVT gesehen werden kann (Eisai GmbH 2019b).

Die Zulassungsstudien 232 und 311 entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe IV, da beide Studien nicht vergleichend sind (G-BA 2020). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene für die Zulassungsstudien 232 und 311 entfällt, da es sich um einarmige Studien handelt. In den Studienunterlagen beider Studien finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Analysen waren prospektiv im jeweiligen SAP definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden, Aspekte vor. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert. Auch hinsichtlich der weiteren Endpunkte kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder – wie bei den Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit – gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden.

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung lagen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vor. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Zulassungsstudien für Perampanel im AWG Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) ist ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich.

Die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt daher die Ergebnisse für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE), die zur Zulassung von Perampanel im AWG führten. Diesbezüglich sollte berücksichtigt werden, dass pädiatrische Populationen besonders vulnerabel sind, weshalb in der Arzneimittelzulassung besondere Bestimmungen für diese vorherrschen. Die ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population der EMA legt in den ethischen Erwägungen dar, dass ein

grundlegendes Prinzip in der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung verlangt, dass Kinder nicht in eine klinische Studie aufgenommen werden sollten, es sei denn, dies ist notwendig, um ein wichtiges pädiatrisches Bedürfnis der öffentlichen Gesundheit zu erfüllen (EMA 2018). Wenn klinische Studien erforderlich sind, um Informationen zu erhalten, die für die Verwendung eines Arzneimittels relevant sind, sollten solche Studien in pädiatrischen Bevölkerungsgruppen durchgeführt werden, die an der Krankheit oder dem Zustand leiden und für die das Prüfpräparat bestimmt ist, es sei denn eine Ausnahme ist gerechtfertigt. Ohne die Aussicht auf einen direkten klinischen Nutzen einer experimentellen Intervention oder eines experimentellen Verfahrens müssen die vorhersehbaren Risiken und Belastungen, denen pädiatrische Teilnehmer ausgesetzt wären, gering sein, d. h. vergleichbar mit den Risiken und Belastungen, die bei ihrer klinischen Routineversorgung auftreten. Auch die Belastung durch studienbezogene Aktivitäten sollte minimiert werden. Experimentelle Interventionen oder Verfahren, die ein mehr als geringes Risiko für die Teilnehmer darstellen, müssen eine ausreichende Aussicht auf einen klinischen Nutzen bieten, um die Exposition einer pädiatrischen Bevölkerungsgruppe gegenüber einem solchen Risiko zu rechtfertigen oder aufzuwiegen. Ebenso muss das Gleichgewicht zwischen Risiko und erwartetem klinischen Nutzen mindestens vergleichbar sein mit den verfügbaren alternativen Behandlungsmethoden, sodass das Kind durch die Einschreibung in die Forschungsstudie nicht benachteiligt wird. Es sollte die begründete Erwartung bestehen, dass das aus der klinischen Studie resultierende Wissen zur Gesundheit der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe beitragen wird (EMA 2018).

Das Verzerrungspotenzial für die Morbiditätsendpunkte, die sich auf die Reduktion der Anfälle beziehen, kann nicht abschließend eingestuft werden, da es sich bei den Studien 232 und 311 um einarmige Studien handelt. Eine Beeinflussung hinsichtlich der intraindividuellen Ergebnisse durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle an der Studie teilnehmenden Patienten einschloss. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Zudem handelt es sich bei den Morbiditätsendpunkten, die sich auf die Reduktion der Anfälle beziehen, um patientenrelevante Endpunkte, welche das primäre Therapieziel darstellen. Gemäß den Empfehlungen der EMA „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders“ sollte die Beurteilung der Wirksamkeit von AEDs hauptsächlich auf der Erfassung des Auftretens von Anfällen und der Bestimmung der Anfallshäufigkeiten in den verschiedenen Studienarmen beruhen (EMA 2010). Speziell bei der antiepileptischen Zusatztherapie sollte gemäß dieser Leitlinie der Beurteilungszeitraum zur Bestimmung der Anfallshäufigkeit im Vorfeld definiert werden, z. B. Anzahl der Anfälle über vier Wochen. Dabei sollten zwei entscheidende Parameter im Studienprotokoll definiert werden, nämlich die Feststellung der sog. Response bzw. Non-Response und die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit. Response ist definiert als Rückgang der prozentualen Anfallshäufigkeit von üblicherweise mindestens 50 % (EMA 2010). Die Endpunkte, die sich auf die Reduktion der Anfälle beziehen, werden als patientenrelevant eingestuft und die Ergebnissicherheit wird als hoch betrachtet, auch wenn eine abschließende Einstufung des Verzerrungspotentials gegenüber der ZVT nicht möglich ist. Somit werden die Endpunkte, die sich auf die Reduktion der Anfälle beziehen, bei

der Bestimmung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial für die Morbiditätsendpunkte, die sich auf Anfallsfreiheit beziehen, kann nicht abschließend eingestuft werden, da es sich bei den Studien 232 und 311 um einarmige Studien handelt. Eine Beeinflussung hinsichtlich der intraindividuellen Ergebnisse durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle an der Studie teilnehmenden Patienten einschloss. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Zudem handelt es sich bei Anfallsfreiheit um einen patientenrelevanten Endpunkt, welcher ein herausragendes Therapieziel darstellt. Das übergeordnete Behandlungsziel der Epilepsie ist die vollständige Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (French 2009; Kotsopoulos 2002). Eine früh einsetzende pädiatrische Epilepsie ist eine äußerst beanspruchende Situation. Die frühzeitige Kontrolle der Anfälle ist dabei für die Eltern von größter Bedeutung und stellt ein herausragendes Therapieziel für Ärzte dar. Während die frühzeitige Kontrolle der Anfälle in sich selbst ein übergeordnetes Ziel für den Patienten ist, trägt sie auch dazu bei, andere relevante Ziele zu erreichen, so z. B. eine möglichst wenig beeinträchtigte und altersgemäße mentale Entwicklung der Patienten sowie eine geringere Mortalität (Berg 2013a). Die Endpunkte, die sich auf Anfallsfreiheit beziehen, werden als patientenrelevant eingestuft und die Ergebnissicherheit wird als hoch betrachtet, auch wenn eine abschließende Einstufung des Verzerrungspotentials gegenüber der ZVT nicht möglich ist. Somit werden die Endpunkte, die sich auf Anfallsfreiheit beziehen, bei der Bestimmung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial für die klinische Einschätzung des Patienten mittels der CGI-Skalen kann nicht abschließend eingestuft werden, da es sich bei den Studien 232 und 311 um einarmige Studien handelt. Eine Beeinflussung hinsichtlich der intraindividuellen Ergebnisse durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, alle an der Studie teilnehmenden Patienten einschloss. Für Studie 311 liegen für Teilpopulation C1 Informationen von 147 der 149 eingeschlossenen Patienten und für Teilpopulation C2 von 23 der 25 eingeschlossenen Patienten vor. Für Studie 232 liegen für beide Teilpopulation Informationen von allen Patienten im AWG vor. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die CGI-Skalen bieten eine zusammenfassende und praxisrelevante Einschätzung durch den behandelnden Arzt, die alle verfügbaren Informationen berücksichtigt: die medizinische Vorgeschichte des Patienten,

Symptomatik, Verhalten und die Auswirkung der Symptome auf die Funktionsfähigkeit des Patienten. Die klinische Einschätzung des Patienten mittels der CGI-Skalen wird als patientenrelevant eingestuft und die Ergebnissicherheit wird als hoch betrachtet, auch wenn eine abschließende Einstufung des Verzerrungspotentials gegenüber der ZVT nicht möglich ist. Somit wird die klinische Einschätzung des Patienten mittels der CGI-Skalen bei der Bestimmung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EQ-5D-Y kann nicht abschließend eingestuft werden, da es sich bei der Studie 311 um eine einarmige Studie handelt. Eine Beeinflussung hinsichtlich der intraindividuellen Ergebnisse durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, alle an der Studie teilnehmenden Patienten einschloss. Für Studie 311 liegen für Teilpopulation C1 Informationen von 79 der 149 eingeschlossenen Patienten und für Teilpopulation C2 von 24 der 25 eingeschlossenen Patienten im AWG vor. Somit wurden für Teilpopulation C1 zu wenige Patienten bei der Analyse berücksichtigt, um eine hohe Ergebnissicherheit zu gewährleisten. Der hohe Anteil an Patienten in Teilpopulation C1, für die keine Informationen vorliegen, ist bedingt durch die fehlende Validität des EQ-5D-Y für Patienten im Alter von null bis sieben Jahren (Wille 2010). Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Grundsätzlich wird die Ergebnissicherheit als hoch betrachtet, auch wenn eine abschließende Einstufung des Verzerrungspotentials gegenüber der ZVT nicht möglich ist. Die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des EQ-5D-Y wird auf Grund des Anteils der Patienten, für die keine Informationen vorliegen, bei der Bestimmung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) nicht berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial für die Einschätzung der Entwicklung des Patienten mittels der Instrumente ABNAS, LGPBT und CBCL kann nicht abschließend eingestuft werden, da es sich bei Studie 311 um eine einarmige Studie handelt. Eine Beeinflussung hinsichtlich der intraindividuellen Ergebnisse durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des SAS, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für den ABNAS liegen aus Studie 311 für Teilpopulation C1 Informationen von 120 der 149 eingeschlossenen Patienten und für Teilpopulation C2 von 19 der 25 eingeschlossenen Patienten im AWG vor. Für den LGPT liegen aus Studie 311 für Teilpopulation C1 Informationen von 98 der 149 eingeschlossenen Patienten und für Teilpopulation C2 von 13 der 25 eingeschlossenen Patienten im AWG vor.

Für den CBCL liegen aus Studie 311 für Teilpopulation C1 Informationen von 144 der 149 eingeschlossenen Patienten und für Teilpopulation C2 von 23 der 25 eingeschlossenen Patienten im AWG vor. Es lagen keine weiteren Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Da Epilepsie im Kindesalter mit kognitiven Beeinträchtigungen sowie verhaltensbezogenen und emotionalen Problemen assoziiert ist, ist die Erfassung der Entwicklung der Patienten von besonderer Bedeutung. Die Beeinträchtigungen können verschiedene Formen und Schweregrade annehmen und reichen von Aufmerksamkeits- und Konzentrationsproblemen bis hin zu ernsthaften psychischen Problemen (Lagae 2006). Dies zieht wiederum weitere Erschwernisse für die Betroffenen nach sich, wie schlechtere schulische und akademische Leistungen und einen niedrigeren sozioökonomischen Status. Die Einschätzung der Entwicklung des Patienten mittels der Instrumente ABNAS, LGPBT und CBCL wird als patientenrelevant eingestuft und die Ergebnissicherheit wird als hoch betrachtet, auch wenn eine abschließende Einstufung des Verzerrungspotentials gegenüber der ZVT nicht möglich ist. Somit wird die Einschätzung der Entwicklung des Patienten mittels der Instrumente ABNAS, LGPBT und CBCL bei der Bestimmung des Zusatznutzens von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) berücksichtigt.

Für die Endpunkte UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und schwere UE kann das Verzerrungspotenzial nicht abschließend eingestuft werden, da es sich bei den Studien 232 und 311 um einarmige Studien handelt. Eine Beeinflussung hinsichtlich der intraindividuellen Ergebnisse durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des SAS, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Für alle Effektschätzer sind die zugehörigen KI dargestellt, auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Es kann daher von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Anhand einer bibliografischen Literaturrecherche, einer Recherche in Studienregistern sowie einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt und sichergestellt, dass keine Daten aus abgebrochenen Studien vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) wird basierend auf den im Dossier vorgelegten Daten bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines Anhaltspunktes beansprucht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. 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.

Im Folgenden wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien (BMJV 2017). Dabei wird für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV hergeleitet. Abschließend erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Perampanel bei der Betrachtung der Zusammenfassung.

Der Zusatznutzen von Perampanel wird auf Basis der Zulassungsstudien 311 und 232 bewertet. Studie 311 ist eine multizentrische, einarmige Open-Label Phase III-Studie mit einer Extensions-Phase, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel als orale Suspension bei pädiatrischen Patienten untersucht wurde. Studie 232 ist eine multizentrische, einarmige Open-Label Phase II-Studie mit einer Extensions-Phase, in der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und

Sicherheit von Perampanel als orale Suspension bei pädiatrischen Patienten untersucht wurden. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des im Rahmen der Zulassung nachgewiesenen Nutzen von Perampanel hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Anfallsreduktion, Anfallsfreiheit, klinische Einschätzung des Patienten mittels der CGI-Skalen, Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels des EQ-5D-Y sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit. Des Weiteren wird über die Instrumente ABNAS, LGPBT und CBCL die für pädiatrische Patienten besonders relevante Beurteilung der altersgemäßen Entwicklung der Patienten bei der Ableitung des Zusatznutzen berücksichtigt.

Da das AWG von Perampanel in zwei distinkte Teilpopulationen aufgeteilt wurde, werden die beiden Teilpopulationen C1 und C2 getrennt voneinander betrachtet. Das Vorgehen in beiden Teilpopulationen ist jedoch identisch.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudien 232 und 311 lassen sich wie folgt für die Teilpopulationen C1 (POS) und C2 (PGTC) zusammenfassen.

Tabelle 4-187: Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)

Endpunktkategorie* Endpunkt*	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation C1 (POS)	
Morbidität	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit UE Endpunkte Endpunkte zur Entwicklung pädiatrischer Patienten (ABNAS, LGPT, CBCL)	Kein geringerer oder größerer Schaden Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Teilpopulation C2 (PGTC)	
Morbidität	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit UE Endpunkte Endpunkte zur Entwicklung pädiatrischer Patienten (ABNAS, LGPT, CBCL)	Kein geringerer oder größerer Schaden Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
*Die Zusammenfassung basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien 311 und 232, wobei nicht alle Endpunkte in beiden Studien 311 und 232 für beide Teilpopulationen C1 (POS) und C2 (PGTC) erhoben wurden bzw. bewertbar waren.	

Morbidität

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

In Studie 311 konnte bei 44,3 % der pädiatrischen Patienten eine Verbesserung der Anfallshäufigkeit zu Baseline um mindestens 50 % hinsichtlich jeglicher Anfälle erreicht werden. Auch hinsichtlich fokaler Anfälle zu Baseline und komplex-fokaler Anfälle konnten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 311 bei 46,6 % und 41,2 % der pädiatrischen Patienten eine Anfallsreduktion der jeweiligen Anfälle zu Baseline um mindestens 50 % erreicht werden. Bei den besonders belastenden sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten 64,8 % der Patienten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 311 eine Reduktion der Anfälle zu Baseline um mindestens 50 %. Die Ergebnisse der Phase II-Studie 232 zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit. In Studie 232 erreichten 66,7 % der Patienten eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von jeglichen Anfällen um mindestens 50 %. Bei fokalen Anfällen zu Baseline erreichten 70,0 % der Patienten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 232 eine Reduktion um mindestens 50 % und bei komplex-fokalen Anfällen zu Baseline erreichten 64,0 % der Patienten eine Reduktion um mindestens 50 %. Bei den besonders belastenden sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten 81,2 % der Patienten in Teilpopulation C1 (POS) der Studie 232 eine Reduktion der Anfälle zu Baseline um mindestens 50 %.

Diese sehr hohe Wirksamkeit bei tonisch-klonischen Anfällen konnte auch bei Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in Teilpopulation C2 (PGTC) nachgewiesen werden. In Studie 311 erreichten 63,2 % der Patienten in Teilpopulation C2 (PGTC) eine Reduktion der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle zu Baseline um mindestens 50 %. Eine Reduktion jeglicher Anfälle zu Baseline um 50 % erreichten in Teilpopulation C2 40,0 % der Patienten.

Des Weiteren stellt völlige Anfallsfreiheit ein herausragendes Therapieziel dar und ist das übergeordnete Behandlungsziel der Epilepsie. In Studie 311 erreichten in Teilpopulation C1 (POS) 10,7 % der pädiatrischen Patienten und in Teilpopulation C2 (PGTC) 16,0 % der Patienten Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen. In Studie 232 erreichten in Teilpopulation C1 (POS) mit 23,3 % der pädiatrischen Patienten fast ein Viertel aller Patienten Anfallsfreiheit von jeglichen Anfällen.

Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen erreichten in Teilpopulation C1 (POS) 11,5 % der Patienten, 15,5 % der Patienten erreichten Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen. Bei den besonders belastenden sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erreichten 18,5 % der Patienten in Teilpopulation C1 der Studie 311 Anfallsfreiheit. In Studie 232 erreichten in Teilpopulation C1 (POS) 26,7 % der Patienten Anfallsfreiheit von fokalen Anfällen, 40,0 % der Patienten Anfallsfreiheit von komplex-fokalen Anfällen und 62,5 % der Patienten Anfallsfreiheit von sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

In Teilpopulation C2 (PGTC) erreichten mit 52,6 % über die Hälfte aller pädiatrischen Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zu Baseline Anfallsfreiheit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

Diese deutliche Verbesserung des Anfallsgeschehens, gemessen über die Reduktion der Anfälle zu Baseline als auch über den Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, sowohl in Teilpopulation C1 (POS) und in Teilpopulation C2 (PGTC), spiegelt sich auch in der klinischen Beurteilung des Patienten anhand der CGI-Skalen wider. In Teilpopulation C1 (POS) erreichten 42,2 % der Patienten in Studie 311 und 67,7 % der Patienten in Studie 232 eine deutliche oder sehr deutliche Verbesserung ihrer Beurteilung der Erkrankung zu Studienbeginn. In Teilpopulation C2 (PGTC) erreichten in Studie 311 17,4 % der Patienten eine deutliche oder sehr deutliche Verbesserung ihrer Beurteilung der Erkrankung anhand der CGI-Skalen zu Studienbeginn.

Dementsprechend ergibt sich für die Wirksamkeit von Perampanel hinsichtlich der Reduktion von Anfällen zu Baseline, des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten und der klinischen Beurteilung der Patienten anhand der CGI-Skalen eine patientenrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der pädiatrischen Patienten wurde in Studie 311 anhand des EQ-5D-Y erhoben. Für Teilpopulation C1 (POS) sind die Ergebnisse nicht bewertbar, da der Fragebogen nicht in allen Altersgruppen eingesetzt werden kann. In Teilpopulation C2 (PGTC), deren Altersgruppe vollständig durch den EQ-5D-Y abgedeckt wird, erreichten 45,8 % der Patienten eine patientenrelevante Verbesserung um mindestens 7 mm auf der VAS. Dementsprechend ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine patientenrelevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ergaben für die Kategorien SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, weder einen geringeren noch größeren Schaden für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer

generalisierter Epilepsie (IGE). Die UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der pädiatrischen Patienten in den Studien 232 und 311 aufgetreten sind, entsprechen den erwarteten und für den Wirkstoff Perampanel bekannten UE. Unter den SUE und schweren UE gibt es kein PT, das bei mindestens 5 % der pädiatrischen Patienten aufgetreten ist.

Darüber hinaus wurde in Studie 311 überprüft, ob Perampanel einen Einfluss auf die altersgemäße mentale, psychische und emotionale Entwicklung des pädiatrischen Patienten hat. Zu diesem Zwecke wurden neben der Überprüfung der altersgemäßen Entwicklung von Körpergröße und Gewicht auch der ABNAS, der LGPT und die CBCL angewendet. Bei der überwiegenden Mehrheit der Items konnte keine Beeinträchtigung der Entwicklung in irgendeinem Aspekt zu Studienende festgestellt werden. Für die meisten AEDs gibt es keine entsprechenden Daten, sodass für diese eine Beeinträchtigung der Entwicklung nicht ausgeschlossen werden.

Dementsprechend ergibt sich für die Verträglichkeit von Perampanel hinsichtlich des Auftretens von UE, SUE, schweren UE und UE, die zu einem Therapieabbruch führten, kein Hinweis auf einen größeren Schaden oder Nutzen. Das Fehlen einer Beeinträchtigung der altersgemäßen Entwicklung durch Perampanel entspricht einem patientenrelevanten Vorteil der Behandlung mit Perampanel und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV einem Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) ergibt sich ein Zusatznutzen aufgrund der patientenrelevanten Reduktion der Anfallshäufigkeit bis hin zur Anfallsfreiheit und der altersgemäßen Entwicklung gemessen über den ABNAS, den LGPT und die CBCL, ohne dass die Verträglichkeit den Zusatznutzen schmälert.

Auf Grundlage dieser Bewertung wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

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 4-188: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 bis 11 Jahren	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. Abdel-Mannan O., Taylor H., Donner E. J. et al. 2019. *A systematic review of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in childhood.* Epilepsy & behavior : E&B 90, S. 99–106.
2. Aldenkamp A. P., van Meel H. F., Baker G. A. et al. 2002. *The A-B neuropsychological assessment schedule (ABNAS): the relationship between patient-perceived drug related cognitive impairment and results of neuropsychological tests.* Seizure 11 (4), S. 231–237.
3. Anderson M., Egunsola O., Cherrill J. et al. 2015. *A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children.* BMJ open 5 (6), S. e008298.
4. Arzimanoglou A., Ben-Menachem E., Cramer J. et al. 2010. *The evolution of antiepileptic drug development and regulation.* Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape 12 (1), S. 3–15.
5. Asadi-Pooya A. A., Nikseresht A., Yaghoubi E. et al. 2012. *Physical injuries in patients with epilepsy and their associated risk factors.* Seizure 21 (3), S. 165–168.
6. Baker G. A., Jacoby A., Buck D. et al. 1997. *Quality of life of people with epilepsy: A European study.* Epilepsia 38 (3), S. 353–362.
7. Bazil C. W. 2004. *Comprehensive Care of the Epilepsy Patient - Control, Comorbidity, and Cost.* Epilepsia 45 (Suppl. 6), S. 3–12.
8. Bender H. A., Auciello D., Morrison C. E. et al. 2008. *Comparing the convergent validity and clinical utility of the Behavior Assessment System for Children-Parent Rating Scales and Child Behavior Checklist in children with epilepsy.* Epilepsy & behavior : E&B 13 (1), S. 237–242.
9. Berg A. T., Baca C. B., Loddenkemper T. et al. 2013a. *Priorities in pediatric epilepsy research: improving children's futures today.* Neurology 81 (13), S. 1166–1175.
10. Berg A. T. und Millichap J. J. 2013b. *The 2010 revised classification of seizures and epilepsy.* Continuum (Minneapolis, Minn.) 19 (3 Epilepsy), S. 571–597.

11. Betts T., Yarrow H., Greenhill L. et al. 2003. *Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic-a one year follow up study*. *Seizure: The journal of the British Epilepsy Association* 12 (3), S. 136–140.
12. Braakman H. M. H., Ijff D. M., Vaessen M. J. et al. 2012. *Cognitive and behavioural findings in children with frontal lobe epilepsy*. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 16 (6), S. 707–715.
13. Brooks J., Baker G. A. und Aldenkamp A. P. 2001. *The A–B Neuropsychological Assessment Schedule (ABNAS): the further refinement of a patient-based scale of patient-perceived cognitive functioning*. *Epilepsy research* 43 (3), S. 227–237.
14. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2017. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): 28.12.2010*. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__6.html, abgerufen am: 16.04.2019.
15. Busner J. und Targum S. D. 2007. *The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice*. *Psychiatry (Edgmont (Pa. : Township))* 4 (7), S. 28–37.
16. Camfield C. und Camfield P. 2015. *Injuries from seizures are a serious, persistent problem in childhood onset epilepsy: a population-based study*. *Seizure* 27, S. 80–83.
17. Chong L., Jamieson N. J., Gill D. et al. 2016. *Children's Experiences of Epilepsy: A Systematic Review of Qualitative Studies*. *Pediatrics* 138 (3), S. e2 0160658.
18. Chung S., Sperling M. R., Biton V. et al. 2010. *Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial*. *Epilepsia* 51 (6), S. 958–967.
19. Cianchetti C. 2020. *Early Detection of Behavioral and Emotional Problems in School-Aged Children and Adolescents: The Parent Questionnaires*. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH* 2020 (16), S. 7–16.
20. Claes C., Greiner W., Uber A. et al. 1998. *An interview-based comparison of the TTO and VAS values given to EuroQol states of health by the general German population*. Verfügbar unter: https://eq-5dpublications.euroqol.org/details?id=0_53496&nosearchform=true&noheader=true, abgerufen am: 07.04.2020.
21. ClinicalTrials.gov 2016. *Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Perampanel Oral Suspension on Seizure Frequency in Pediatric Subjects Maintained on One to Three Stable Antiepileptic Drugs: NCT01527006 / E2007-G000-232*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527006>, abgerufen am: 29.09.2020.
22. ClinicalTrials.gov 2020. *Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatrics With Partial Onset Seizures or Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: NCT02849626 / E2007-G000-311 2014-002167-16*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849626>, abgerufen am: 29.09.2020.

23. Des Jarlais D. C., Lyles C. und Crepaz N. 2004. *Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement*. American journal of public health 94 (3), S. 361–366.
24. Dikmen S. S., Heaton R. K., Grant I. et al. 1999. *Test-retest reliability and practice effects of expanded Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS 5 (4), S. 346–356.
25. Dritsaki M., Petrou S., Williams M. et al. 2017. *An empirical evaluation of the SF-12, SF-6D, EQ-5D and Michigan Hand Outcome Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis of the hand*. Health and quality of life outcomes 15 (1), S. 20.
26. Eisai GmbH 2019a. *Anforderung für eine Beratung für Perampanel (Fycompa®) als Zusatztherapie zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren mit Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie 2019-B-090 und 2019-B-91*. Data on file.
27. Eisai GmbH 2019b. *Änderungsvorschläge zur vorläufigen Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV*. Data on file.
28. Eisai GmbH 2020a. *Fachinformation Fycompa® Filmtabletten: Wirkstoff Perampanel*. Stand November 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.12.2020.
29. Eisai GmbH 2020b. *Fachinformation Fycompa® Suspension zum Einnehmen: Wirkstoff Perampanel*. Stand November 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.12.2020.
30. Eisai GmbH 2020c. *Tabellen für das Nutzendossier für Perampanel in Epilepsie - Kinderdossier: Demographie*. Posthoc-Daten Version 1. Data on file.
31. Eisai Inc. 2014. *Clinical Study Report (CSR): An Open-Label Pilot Study With an Extension Phase to Evaluate the Pharmacokinetics, and to Generate Preliminary Safety, Tolerability, and Efficacy of Perampanel (E2007) Oral Suspension When Given as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects From 2 to Less Than 12 Years of Age With Epilepsy E2007-G000-232*. Data on file.
32. Eisai Inc. 2018. *Clinical Study Report (CSR): An Open-Label, Multicenter Study with an Extension Phase to Evaluate the Safety, Tolerability, and Exposure-Efficacy Relationship of Perampanel Oral Suspension when Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects (Age 4 to less than 12 years) with Inadequately Controlled Partial-Onset Seizures or Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures E2007-G000-311*. Data on file.
33. Eisai Limited 2020. *Summary of ongoing, finished or discontinued studies with perampanel* Status at Date: 05 Oct 2020. Data on file.
34. Elsharkawy A. E., Thorbecke R., Ebner A. et al. 2012. *Determinants of quality of life in patients with refractory focal epilepsy who were not eligible for surgery or who rejected surgery*. Epilepsy & Behavior 24 (2), S. 249–255.

35. EU-CTR 0000a. *An Open-label Pilot Study With an Extension Phase to Evaluate the Pharmacokinetics, and to Generate Preliminary Safety, Tolerability, and Efficacy of Perampanel (E2007) Oral Suspension When Given a...: 2011-001105-28 / E2007-G000-232*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001105-28, abgerufen am: 29.09.2020.
36. EU-CTR 0000b. *An Open-Label, Multicenter Study with an Extension Phase to Evaluate the Safety, Tolerability, and Exposure-Efficacy Relationship of Perampanel Oral Suspension when Administered as an Adjunctive Th...: 2014-002167-16 / E2007-G000-311*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002167-16, abgerufen am: 29.09.2020.
37. Europäische Union (EU) 2006. *Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (Text von Bedeutung für den EWR)*. Verfügbar unter: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/f02fd0de-82a9-42d8-9cd1-723176bb5ce0/language-de>, abgerufen am: 12.10.2020.
38. European Medicines Agency (EMA) 2010. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders: CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf, abgerufen am: 06.10.2020.
39. European Medicines Agency (EMA) 2018. *ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population: EMA/CPMP/ICH/2711/199*. Date for coming into effect: 28.02.2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf, abgerufen am: 14.10.2020.
40. Faught E., Duh M. S., Weiner J. R. et al. 2008. *Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: Findings from the RANSOM Study*. *Neurology* 71 (20), S. 1572–1578.
41. Faught R. E., Weiner J. R., Guerin A. et al. 2009. *Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: Findings from the RANSOM study*. *Epilepsia* 50 (3), S. 501–509.
42. Fazel S., Wolf A., Langstrom N. et al. 2013. *Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study*. *Lancet* 382 (9905), S. 1646–1654.
43. Ficker D. M. 2000. *Sudden Unexplained Death and Injury in Epilepsy*. *Epilepsia* 41 (Suppl. 2), S. 7–12.
44. Fogarasi A., Flamini R., Milh M. et al. 2020. *Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with*

- inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures*. *Epilepsia* 61 (1), S. 125–137.
45. French J. A. und Faught E. 2009. *Rational polytherapy*. *Epilepsia* 50 (Suppl. 8), S. 63–68.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V: Wirkstoff: Retigabin nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-433/Retigabin_Nutzenbewertung_2014-01-15-D-098.pdf, abgerufen am: 01.07.2019.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brivaracetam*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf, abgerufen am: 01.07.2019.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-090 Perampanel zur Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle*. Data on file.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-091 Perampanel zur Behandlung von fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung*. Data on file.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *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 16. Juli 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 23.11.2020 B2, in Kraft getreten am 24. November 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2303/VerfO_2020-07-16_iK-2020-11-24.pdf, abgerufen am: 04.12.2020.
51. Gonzalez L. M., Embuldeniya U. S., Harvey A. S. et al. 2014. *Developmental stage affects cognition in children with recently-diagnosed symptomatic focal epilepsy*. *Epilepsy & behavior* : E&B 2014 (39), S. 97–104.
52. Haaland K. Y. und Delaney H. D. 1981. *Motor deficits after left or right hemisphere damage due to stroke or tumor*. *Neuropsychologia* 19 (1), S. 17–27.
53. Hardan A. Y., Kilpatrick M., Keshavan M. S. et al. 2003. *Motor performance and anatomic magnetic resonance imaging (MRI) of the basal ganglia in autism*. *Journal of child neurology* 18 (5), S. 317–324.
54. Harnadek M. C. und Rourke B. P. 1994. *Principal identifying features of the syndrome of nonverbal learning disabilities in children*. *Journal of learning disabilities* 27 (3), S. 144–154.

55. Helmstaedter C., Kurthen M., Lux S. et al. 2003. *Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy*. Ann Neurol 54 (4), S. 425–432.
56. Hesdorffer D. C., Tomson T., Benn E. et al. 2012. *Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis*. Epilepsia 53 (2), S. 249–252.
57. Hitiris N., Mohanraj R., Norrie J. et al. 2007. *Mortality in epilepsy*. Epilepsy & behavior : E&B 10 (3), S. 363–376.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2010. *Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen: Auftrag A05-20A*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a05-20a-selektive-serotonin-und-noradrenalin-wiederaufnahme-hemmer-snri-zur-behandlung-der-depression.1134.html>, abgerufen am: 01.07.2019.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 05.11.2020.
60. International League Against Epilepsy (ILAE) 1981. *Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures: From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. Epilepsia 1981 (22), S. 489–501.
61. International League Against Epilepsy (ILAE) 1989. *Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes: Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. Epilepsia 30 (4), S. 389–399.
62. Jan M. M. S. 2006. *Intractable childhood epilepsy and maternal fatigue*. The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques 33 (3), S. 306–310.
63. Kotsopoulos I. A. W., van Merode T., Kessels F. G. H. et al. 2002. *Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures*. Epilepsia 43 (11), S. 1402–1409.
64. Lagae L. 2006. *Cognitive side effects of anti-epileptic drugs. The relevance in childhood epilepsy*. Seizure 15 (4), S. 235–241.
65. Lagae L. 2017. *The importance of assessing behaviour and cognition in antiepileptic drug trials in children and adolescents*. Acta neurologica Belgica 117 (2), S. 425–432.
66. Lawn N. D., Bamlet W. R., Radhakrishnan K. et al. 2004. *Injuries due to seizures in persons with epilepsy: a population-based study*. Neurology 63 (9), S. 1565–1570.
67. Lee P., Liu C.-H., Fan C.-W. et al. 2013. *The test-retest reliability and the minimal detectable change of the Purdue pegboard test in schizophrenia*. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 112 (6), S. 332–337.

68. Levine A. J., Miller E. N., Becker J. T. et al. 2004. *Normative data for determining significance of test-retest differences on eight common neuropsychological instruments*. The Clinical neuropsychologist 18 (3), S. 373–384.
69. Lyseng-Williamson K. A. 2011. *Levetiracetam: A Review of its Use in Epilepsy*. Drugs 71 (4), S. 489–514.
70. Mathiesen T., Ellingsen D. G. und Kjuus H. 1999. *Neuropsychological effects associated with exposure to mercury vapor among former chloralkali workers*. Scandinavian journal of work, environment & health 25 (4), S. 342–350.
71. Meador K. J., Loring D. W., Allen M. E. et al. 1991. *Comparative cognitive effects of carbamazepine and phenytoin in healthy adults*. Neurology 41 (10), S. 1537–1540.
72. Meador K. J., Loring D. W., Moore E. E. et al. 1995. *Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults*. Neurology 45 (8), S. 1494–1499.
73. Mohanraj R. und Brodie M. J. 2003. *Measuring the efficacy of antiepileptic drugs*. Seizure: The journal of the British Epilepsy Association 12 (7), S. 413–443.
74. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018. *Epilepsies: diagnosis and management (CG137)*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>, abgerufen am: 06.10.2020.
75. Nei M. und Bagla R. 2007. *Seizure-related Injury and Death*. Curr Neurol Neurosci Rep 7 (4), S. 335–341.
76. Perucca E., Beghi E., Dulac O. et al. 2000. *Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy*. Epilepsy research 41 (2), S. 107–139.
77. Prasad V., Kendrick D., Sayal K. et al. 2014. *Injury among children and young adults with epilepsy*. Pediatrics 133 (5), S. 827–835.
78. Putzke J. D., Williams M. A., Daniel J. F. et al. 2000. *Neuropsychological Functioning Among Heart Transplant Candidates: A Case Control Study*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 22 (1), S. 95–103.
79. Renfro J. B., Mintz M., Davis R. et al. 2019. *Adjunctive Perampanel Oral Suspension in Pediatric Patients From ≥ 2 to <12 Years of Age With Epilepsy: Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Efficacy*. Journal of child neurology 34 (5), S. 284–294.
80. Ryvlin P., Cucherat M. und Rheims S. 2011. *Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials*. Lancet neurology 10 (11), S. 961–968.
81. Sajjan S., Jain P., Sharma S. et al. 2016. *Injuries in Children With Epilepsy: A Hospital based Study*. Indian pediatrics 53 (10), S. 883–885.
82. Schmidt S. L., Oliveira R. M., Rocha F. R. et al. 2000. *Influences of handedness and gender on the grooved pegboard test*. Brain and cognition 44 (3), S. 445–454.

83. Shear J. M. und Sato S. D. 1989. *Effects of visual acuity and visual motor speed and dexterity on cognitive test performance*. Arch Clin Neuropsychol 4 (1), S. 25–32.
84. Shiklar R., Willian M. K., Okun M. M. et al. 2006. *The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study*. Health and quality of life outcomes 4, S. 71.
85. Sillanpää M., Lastunen S., Helenius H. et al. 2011. *Regional differences and secular trends in the incidence of epilepsy in Finland: A nationwide 23-year registry study*. Epilepsia 52 (10), S. 1857–1867.
86. Smelson D. A., Roy A., Santana S. et al. 1999. *Neuropsychological deficits in withdrawn cocaine-dependent males*. The American journal of drug and alcohol abuse 25 (2), S. 377–381.
87. Sperling M. R. 2004. *The consequences of uncontrolled epilepsy*. CNS spectrums 9 (2), S. 98-101, 106-9.
88. Sullivan P. W., Lawrence W. F. und Ghushchyan V. 2005. *A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States*. Medical care 43 (7), S. 736–749.
89. Theodore W. H., Spencer S. S., Wiebe S. et al. 2006. *Epilepsy in North America: A Report Prepared under the Auspices of the Global Campaign against Epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League Against Epilepsy, and the World Health Organization*. Epilepsia 47 (10), S. 1700–1722.
90. Thurman D. J., Hesdorffer D. C. und French J. A. 2014. *Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden*. Epilepsia 55 (10), S. 1479–1485.
91. Tiamkao S. und Shorvon S. D. 2006. *Seizure-related injury in an adult tertiary epilepsy clinic*. Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine 12 (4), S. 260–263.
92. WHO-ICTRP 2017a. *Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Perampanel Oral Suspension on Seizure Frequency in Pediatric Subjects Maintained on One to Three Stable Antiepileptic Drugs: NCT01527006 / E2007-G000-232*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527006>, abgerufen am: 28.09.2020.
93. WHO-ICTRP 2017b. *The study being done to see if the Study Drug is safe, tolerable, and can help control seizure in children with epilepsy who are aged 4 to less than 12 years of age and who are already taking seizure medications. The study will also look at pharmacokinetics, which is: EUCTR2014-002167-16-HU / E2007-G000-311*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002167-16-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.
94. WHO-ICTRP 2019. *The study being done to see if the Study Drug is safe, tolerable, and can help control seizure in children with epilepsy who are aged 4 to less than 12 years of age and who are already taking seizure medications. The study will also look at pharmacokinetics, which is: EUCTR2014-002167-16-ES / E2007-G000-311*. Verfügbar

unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002167-16-ES>,
abgerufen am: 28.09.2020.

95. WHO-ICTRP 2020. *Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatrics with epilepsy: JPRN-JapicCTI-173480 / E2007-G000-311*. Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173480>, abgerufen
am: 28.09.2020.
96. Wiebe S. 2006. *Burden of intractable epilepsy*. Advances in neurology 97 (n.a.), S. 1–4.
97. Wilby J., Kainth A., Hawkins N. et al. 2005. *Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation*. Health Technology Assessment 9 (15), S. 1-157, iii-iv.
98. Wilder-Willis K. E., Sax K. W., Rosenberg H. L. et al. 2001. *Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder*. Bipolar disorders 3 (2), S. 58–62.
99. Wille N., Badia X., Bonsel G. et al. 2010. *Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D*. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 19 (6), S. 875–886.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ 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

Datenbankname		Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		23.09.2020
Zeitsegment		1946 to September 22, 2020
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	epileps*.ti,ab.	104772
2	idiopathic generali#ed epileps*.ti,ab.	1367
3	epilepsy/ or epilepsies, partial/	82717
4	focal epilepsy/	8938
5	(partial epileps\$3 or focal epileps\$3).ti.	2369
6	exp Epilepsy, Generalized/ or Epilepsy/ or exp Epilepsy, Tonic-Clonic/	89995
7	(primary generalized tonic-clonic or PGTC).af.	143
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	142385
Population		
9	exp child/	1917561
10	exp children/	1917561
11	Pediatrics/	54068
12	pediatric*.af.	1201590
13	child*.af.	2846299
14	juvenil*.af.	95173
15	paediatric*.af.	210635
16	exp adolescent/	2036652
17	adolescent*.af.	2145004
18	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	4344473
Intervention		
19	perampanel.af.	530
20	(380917-97-5 or Perampanel or E2007 or E 2007 or E-2007 or fycompa or 2-2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-pyridin-3-yl benzonitrile or 3- 2-Cyanophenyl - 5- 2-pyridyl -1-phenyl-1,2-dihydropyridin-2-one).mp.	574
21	19 or 20	575

Studientyp		
22	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	923590
23	8 and 18 and 21 and 22	44

Datenbankname		Embase
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		23.09.2020
Zeitsegment		1996 to 2020 Week 38
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	epileps*.ti,ab.	130025
2	idiopathic generali#ed epileps*.ti,ab.	2180
3	generalized epilepsy/	7064
4	epilepsy/ or epilepsies, partial/	106096
5	focal epilepsy/	20773
6	(partial epileps\$3 or focal epileps\$3).ti.	2860
7	(primary generalized tonic-clonic or PGTC).af.	249
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	164086
Population		
9	exp child/	1924723
10	exp children/	1924723
11	Pediatrics/	63985
12	pediatric*.af.	1665811
13	child*.af.	2563878
14	juvenil*.af.	123882
15	paediatric*.af.	304515
16	exp adolescent/	1190179
17	adolescent*.af.	1307541
18	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	3773524
Intervention		
19	perampanel.af.	1580
20	(380917-97-5 or Perampanel or E2007 or E 2007 or E-2007 or fycompa or 2- 2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-pyridin-3-yl benzonitrile or 3- 2-Cyanophenyl -5- 2-pyridyl -1-phenyl-1,2-dihydropyridin-2-one).mp.	1652
21	19 or 20	1652

Studientyp		
22	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1630979
23	8 and 18 and 21 and 22	107

Datenbankname		Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		23.09.2020
Zeitsegment		August 2020
Suchfilter		Kein Suchfilter
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	epilepsy/	1415
2	partial epileps\$3.mp. or focal epileps\$3.ti.	528
3	exp Epilepsy/ or exp Epilepsy, Tonic-Clonic/ or exp Epilepsy, Generalized/	2964
4	idiopathic generalized epilepsy.af.	62
5	(primary generalized tonic-clonic or PGTC).af.	102
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3386
Population		
7	exp Child/	55442
8	Adolescent/	104569
9	Pediatrics/	633
10	7 or 8 or 9	131777
Intervention		
11	perampanel.af.	249
12	(380917-97-5 or Perampanel or E2007 or E 2007 or E-2007 or fycompa or 2- 2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-pyridin-3-yl benzonitrile or 3- 2-Cyanophenyl -5- 2-pyridyl -1-phenyl-1,2-dihydropyridin-2-one).mp.	270
13	11 or 12	270
14	6 and 10 and 13	25

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname		Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		23.09.2020
Zeitsegment		1946 to September 22, 2020
Suchfilter		Kein Filter
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	epileps*.ti,ab.	104772
2	idiopathic generali#ed epileps*.ti,ab.	1367
3	epilepsy/ or epilepsies, partial/	82717
4	focal epilepsy/	8938
5	(partial epileps\$3 or focal epileps\$3).ti.	2369
6	exp Epilepsy, Generalized/ or Epilepsy/ or exp Epilepsy, Tonic-Clonic/	89995
7	(primary generalized tonic-clonic or PGTC).af.	143
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	142385
Population		
9	exp child/	1917561
10	exp children/	1917561
11	Pediatrics/	54068
12	pediatric*.af.	1201590
13	child*.af.	2846299
14	juvenil*.af.	95173
15	paediatric*.af.	210635
16	exp adolescent/	2036652
17	adolescent*.af.	2145004
18	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	4344473
Intervention		
19	perampanel.af.	530

20	(380917-97-5 or Perampanel or E2007 or E 2007 or E-2007 or fycompa or 2- 2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-pyridin-3-yl benzonitrile or 3- 2-Cyanophenyl -5- 2-pyridyl -1-phenyl-1,2-dihydropyridin-2-one).mp.	574
21	19 or 20	575
22	8 and 18 and 21	150

Datenbankname		Embase
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		23.09.2020
Zeitsegment		1996 to 2020 Week 38
Suchfilter		Kein Filter
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	epileps*.ti,ab.	130025
2	idiopathic generali#ed epileps*.ti,ab.	2180
3	generalized epilepsy/	7064
4	epilepsy/ or epilepsies, partial/	106096
5	focal epilepsy/	20773
6	(partial epileps\$3 or focal epileps\$3).ti.	2860
7	(primary generalized tonic-clonic or PGTC).af.	249
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	164086
Population		
9	exp child/	1924723
10	exp children/	1924723
11	Pediatrics/	63985
12	pediatric*.af.	1665811
13	child*.af.	2563878
14	juvenil*.af.	123882
15	paediatric*.af.	304515
16	exp adolescent/	1190179
17	adolescent*.af.	1307541
18	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	3773524

Intervention		
19	perampanel.af.	1580
20	(380917-97-5 or Perampanel or E2007 or E 2007 or E-2007 or fycompa or 2- 2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-pyridin-3-yl benzonitrile or 3- 2-Cyanophenyl -5- 2-pyridyl -1-phenyl-1,2-dihydropyridin-2-one).mp.	1652
21	19 or 20	1652
22	8 and 18 and 21	461

Datenbankname		Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		23.09.2020
Zeitsegment		August 2020
Suchfilter		Kein Suchfilter
#1	Suchbegriffe	Treffer
Indikation		
1	epilepsy/	1415
2	partial epileps\$3.mp. or focal epileps\$3.ti.	528
3	exp Epilepsy/ or exp Epilepsy, Tonic-Clonic/ or exp Epilepsy, Generalized/	2964
4	idiopathic generalized epilepsy.af.	62
5	(primary generalized tonic-clonic or PGTC).af.	102
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3386
Population		
7	exp Child/	55442
8	Adolescent/	104569
9	Pediatrics/	633
10	7 or 8 or 9	131777
Intervention		
11	perampanel.af.	249
12	(380917-97-5 or Perampanel or E2007 or E 2007 or E-2007 or fycompa or 2- 2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-pyridin-3-yl benzonitrile or 3- 2-Cyanophenyl -5- 2-pyridyl -1-phenyl-1,2-dihydropyridin-2-one).mp.	270
13	11 or 12	270
14	6 and 10 and 13	25

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	29.09.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Epilepsy [Condition or disease] perampanel OR fycompa OR e2007 OR e-2007 OR "e 2007" OR 380917-97-5 [Intervention/treatment]
Link	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Epilepsy&term=&intr=perampanel+OR+fycompa+OR+e2007+OR+e-2007+OR+%22e+2007%22+OR+380917-97-5&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search
Treffer	41

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	28.09.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	epilepsy AND perampanel OR epilepsy AND fycompa OR epilepsy AND e2007 OR epilepsy AND e-2007 OR epilepsy AND 380917-97-5 OR epilepsy and e 2007
Treffer	76 Studien (246 Einträge)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	29.09.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	perampanel OR fycompa OR e2007 OR e-2007 OR 380917-97-5 OR "e 2007"
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=perampanel+OR+fycompa+OR+e2007+OR+e-2007+OR+380917-97-5+OR+%22e+2007%22
Treffer	26

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	29.09.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Epilepsy [Condition or disease] perampanel OR fycompa OR e2007 OR e-2007 OR "e 2007" OR 380917-97-5 [Intervention/treatment]
Link	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Epilepsy&term=&intr=perampanel+OR+fycompa+OR+e2007+OR+e-2007+OR+%22e+2007%22+OR+380917-97-5&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search
Treffer	41

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	28.09.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	epilepsy AND perampanel OR epilepsy AND fycompa OR epilepsy AND e2007 OR epilepsy AND e-2007 OR epilepsy AND 380917-97-5 OR epilepsy and e 2007
Treffer	76 Studien (246 Einträge)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	29.09.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	perampanel OR fycompa OR e2007 OR e-2007 OR 380917-97-5 OR "e 2007"
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=perampanel+OR+fycompa+OR+e2007+OR+e-2007+OR+380917-97-5+OR+%22e+2007%22
Treffer	26

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

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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 ArzneimittelPOS

1. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study to Demonstrate Bioequivalence Between 6 x 2 mg Tablets of Perampanel and a Single 12 mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects: NCT01240187*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-037. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240187>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interaction of Perampanel With Oral Contraceptives in Healthy Female Subjects: NCT01209858*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-029. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209858>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2013. *An add-on Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures Uncontrolled With Other Anti-epileptic Drugs (AEDs): NCT00849212*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-231. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849212>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2014. *Exploring the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00416195 / 2006-003702-26*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-208. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416195>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2015. *4-Year Open-Label Extension Phase of the Parallel-Group Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00368472*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368472>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrialsGOV 2015. *E2007 Given as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00144690 / 2005-004199-18*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-206. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144690>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A8.
7. ClinicalTrialsGOV 2015. *To Evaluate the Effect of Perampanel on Objective and Subjective Sleep in Subjects With Insomnia and Partial Onset Seizures: NCT02220972*.

Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-408. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220972>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

8. ClinicalTrialsGOV 2016. *Effects of Perampanel on Cognition and Electroencephalography in Patients With Epilepsy: NCT02900755*. Studiennummer des Sponsors: 1602-107-742. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900755>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

9. ClinicalTrialsGOV 2016. *Evaluation of the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures: NCT00735397*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-307. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735397>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

10. ClinicalTrialsGOV 2016. *Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Perampanel Oral Suspension on Seizure Frequency in Pediatric Subjects Maintained on One to Three Stable Antiepileptic Drugs: NCT01527006*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-232. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527006>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

11. ClinicalTrialsGOV 2016. *Retrospective Evaluation of Perampanel in a French Neurology and Epileptology Department (Hospices Civils de Lyon): NCT02876289*. Studiennummer des Sponsors: 69HCL16_0556. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876289>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

12. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Efficacy and Safety Study of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: NCT01393743*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393743>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

13. ClinicalTrialsGOV 2017. *Perampanel for Treatment of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study: NCT02727101*. Studiennummer des Sponsors: Maes 008. Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727101>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

14. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Perampanel Given as Monotherapy in Patients With Epilepsy: NCT02736162*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-504. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736162>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A8.

15. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Global, Postmarketing Observational Safety Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Fycompa (Perampanel) as Add-on Therapy in Epilepsy Patients Aged Greater Than or Equal to 12 Years: NCT02033902*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-402. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033902>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Long-term Extension Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures Uncontrolled With Other Anti-Epileptic Drugs (AEDs): NCT00903786*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-233. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903786>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

17. ClinicalTrialsGOV 2018. *An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: NCT02427607*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-341. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427607>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of Perampanel in Combination in Glioma-refractory Epilepsy: NCT03636958*. Studiennummer des Sponsors: 2018-13. Assistance Publique Hopitaux De Marseille (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636958>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

19. ClinicalTrialsGOV 2018. *Safety and Pharmacokinetics Study of E2007 to Treat Partial and Generalised Seizures in People With Epilepsy: NCT03780907*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E049-203. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03780907>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

20. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents: NCT01161524*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161524>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrialsGOV 2019. *Correlation of Serum Level of Perampanel (PER) to Cerebrospinal Fluid (CSF) and Brain Tissue Levels of PER: NCT04118829*. Studiennummer des Sponsors: IRB-19-347. Carilion Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04118829>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

22. ClinicalTrialsGOV 2019. *Fycompa Titration Intervals and Effects on Retention Rate: NCT03457129*. Studiennummer des Sponsors: Fycompa Titration IIS. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457129>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

23. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Fycompa in Routine Clinical Care of Patients With Epilepsy: NCT03208660*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-506. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208660>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

24. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Intravenous Perampanel in Japanese Participants With Epilepsy: NCT03754582*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-240. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754582>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

25. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Assess Safety and Efficacy of Perampanel in Indian Participants as an Adjunctive Treatment in Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalized Seizures in Participants With Epilepsy Aged 12 Years or Older: NCT03836924*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M091-508. Eisai Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836924>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

26. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fycompa(r) (Perampanel) as Add-on Therapy in Participants With Epilepsy: NCT04230044.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-411. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230044>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

27. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Perampanel Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Participants With Childhood Epilepsy: NCT04015141 / 2018-004456-38.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015141>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

28. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Investigate Dosage, Effectiveness, and Safety of Perampanel When Used as First Add-on Therapy in Participants ≥ 12 Years With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization or With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures Associated With Idiopathic Generalized Epilepsy: NCT04252846.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-M044-512. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252846>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

29. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial-onset Seizures: NCT01618695.* Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-335. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618695>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

30. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Extended Access Program for Perampanel: NCT01871233.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-401. Eisai Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871233>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

31. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Extended Access Program (EAP) for Perampanel: NCT02307578.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-409. Eisai Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307578>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

32. ClinicalTrialsGOV 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adolescence Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059381.* Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-503. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059381>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

33. ClinicalTrialsGOV 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059329.* Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-502. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059329>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

34. ClinicalTrialsGOV 2020. *Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatrics With Partial Onset Seizures or Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: NCT02849626 / 2014-002167-16*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-311. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849626>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A5.
35. ClinicalTrialsGOV 2020. *Perampanel Titration and Cognitive Effects: NCT04417907*. Studiennummer des Sponsors: 54358. Kimford Jay Meador (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417907>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
36. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pharmacokinetic Study With an Oral Suspension of Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Epilepsy: NCT02914314*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914314>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
37. ClinicalTrialsGOV 2020. *Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics: NCT03196466*. Studiennummer des Sponsors: NI17009HLJ. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196466>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A4.
38. ClinicalTrialsGOV 2020. *Post-market Study of AMPA Receptor Antagonists for Epilepsy Patients in Hong Kong: NCT03457961*. Studiennummer des Sponsors: 2016-HL-001. Chinese University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457961>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
39. ClinicalTrialsGOV 2020. *Post-Marketing Surveillance Study of Fycompa Film-coated Tablets in Korean Patients: NCT02722590*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-505. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722590>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
40. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Perampanel as Adjunctive Treatment for Inadequately Controlled Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: NCT02834793 / 2014-002321-35*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-338. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834793>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
41. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Perampanel Added to Monotherapy in Participants With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization: NCT02726074*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-412. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726074>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
42. EU-Clinical Trials Register 0. *A 48-MONTH OPEN LABEL MULTI-CENTERED EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF E2007 IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE WITH "WEARING OFF" MOTOR FLUCTUATIONS: 2004-000361-35*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-205. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000361-35, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.

43. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generali*: 2011-000265-12. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000265-12, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
44. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation, Parallel Group Study of E2007 given as Adjunctive Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures*: 2005-004199-18. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-206. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004199-18, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A8.
45. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study With an Openlabel Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Subject*: 2020-002109-24. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-335. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002109-24, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
46. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial S*: 2007-006168-31. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-305. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006168-31, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
47. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial S*: 2007-006191-11. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-304. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006191-11, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
48. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Uncontrolled, Open-label Study and Extension Study for Verification of Efficacy and Safety for Perampanel Monotherapy in Untreated Patients with Partial Onset Seizures (Including Sec*: 2019-003734-17. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-342. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003734-17, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A5.
49. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 in Patients with Painful Diabetic Neuropathy*: 2006-006488-22. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-227. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006488-22, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.

50. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Determine the Efficacy and Safety of Ganaxolone as Adjunctive Therapy for Adults with Drug-Resistant Partial-Onset Seizures* Foll: 2014-004363-21. Studiennummer des Sponsors: 1042-0603. Marinus Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004363-21, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

51. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial With an Open-Label Extension Phase of Perampanel as Adjunctive Treatment in Subjects at Least 2 years of Age With Inadequately Cont: 2014-002321-35*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-338. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002321-35, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

52. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-Center, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of E2007 (Perampanel) in Patients with Painful Diabetic Neuropathy (PDN) or Post-Herpetic Neu: 2007-005495-13*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-228. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005495-13, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

53. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of E2007 as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor: 2006-002339-26*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-303. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002339-26, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

54. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor Fluc: 2005-004314-33*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-301. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004314-33, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

55. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-and Entacapone-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients: 2006-002937-20*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-309. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002937-20, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

56. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of E2007 as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Subjects with Motor: 2007-000801-30*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-318. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000801-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000801-30)

30, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

57. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Explore the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients with Refractory Partial Seizures*: 2006-003702-26.

Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-208. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003702-26, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

58. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and*: 2010-018518-56.

Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018518-56, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

59. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Multicenter Study with an Extension Phase to Evaluate the Safety, Tolerability, and Exposure-Efficacy Relationship of Perampanel Oral Suspension when Administered as an Adjunctive Th*: 2014-002167-16. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-311. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002167-16, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

60. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Extension Phase of the Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation, Parallel-group Study of E2007 (perampanel) as an Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizure*: 2005-004293-24.

Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004293-24, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

61. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-escalation, Parallel-Group Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy i*: 2007-006170-28.

Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-307. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006170-28, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

62. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects*: 2016-004945-10. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-341. Eisai Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004945-10, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

63. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Pilot Study With an Extension Phase to Evaluate the Pharmacokinetics, and to Generate Preliminary Safety, Tolerability, and Efficacy of Perampanel (E2007) Oral Suspension When Given a*: NCT01527006 / 2011-001105-28. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-232. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001105-28

001105-28, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

64. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Study With an Extension Phase to Evaluate the Pharmacokinetics of Perampanel (E2007) Oral Suspension When Given as an Adjunctive Therapy in Subjects From 1 Month to Less Than 4 years: 2013-005391-17.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005391-17, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

65. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Study with Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects (Age 1 Month to Less Than 18 Years) With Child: 2018-004456-38.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004456-38, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

66. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy of add-on PERamPanel in focal motor Status epilepticus: 2019-000882-19.* Studiennummer des Sponsors: P160949J. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000882-19, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

67. EU-Clinical Trials Register 0. *Estudio doble ciego, controlado con placebo, con aumento gradual de dosis, en grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad de E2007 (perampanel) administrado como terapia adyuvante en p: 2007-006169-33.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-306. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006169-33, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

68. WHO ICTRP 2012. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in myoclonic seizures associated with idiopathic generalised epilepsy: 2007-003556-10.* Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003556-10-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

69. WHO ICTRP 2012. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in primary generalised tonic clonic seizures: 2007-003557-91.* Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003557-91-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

70. WHO ICTRP 2012. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures: 2007-006168-31.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-305. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006168-31-AT>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

71. WHO ICTRP 2012. *A multicentre, randomised, active comparator, parallel group study to compare the effect on cognition of adjunctive therapy with zonisamide versus sodium valproate.* - COGZ: 2007-005313-19. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005313-19-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

72. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Explore the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients with Refractory Partial Seizures:* 2006-003702-26. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-208. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003702-26-LV>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

73. WHO ICTRP 2012. *An open-label extension study following a double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in paediatric partial onset seizures:* 2007-000198-53. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000198-53-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

74. WHO ICTRP 2012. *Estudio doble ciego, controlado con placebo, con aumento gradual de dosis, en grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad de E2007 (perampanel) administrado como terapia adyuvante en pacientes con crisis parciales refractarias:* 2007-006169-33. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-306. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006169-33-ES>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

75. WHO ICTRP 2013. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTER, COMPARATIVE, FLEXIBLE DOSE TRIAL OF PREGABALIN VERSUS GABAPENTIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES:* 2007-003161-40. Pfizer Inc, East 42nd street, New york, NY10017, USA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003161-40-PT>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

76. WHO ICTRP 2013. *Prospective trial of intravenous levetiracetam in patients with primary brain tumors and at least one symptomatic seizure who undergo biopsy or cytoreductive surgery.* - HELLO-Study: 2007-005063-96. University Hospital Tübingen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005063-96-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

77. WHO ICTRP 2014. *A study on the safety and effectiveness of study drug in reducing the number of seizures in subjects with epilepsy. The drug will be studied in young people aged from 12 to less than 18 years. It will assess if the drug has any effect on the ability to know, learn, perceive, recognize, remember, think and understand. Also, if it has effects on growth and development:* 2010-018518-56. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018518-56-LV>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

78. WHO ICTRP 2014. *An Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-escalation, Parallel-Group Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial seizures: 2007-006170-28*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-307. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006170-28-CZ>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

79. WHO ICTRP 2014. *Research study to investigate an additional treatment for patients with epilepsy: 2005-004293-24*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004293-24-SE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

80. WHO ICTRP 2015. *A research study to find out if people with Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures, by taking perampanel in addition to their normal epilepsy medicine(s), have fewer seizures and feel better. Either perampanel (real medicine) or placebo (pretend medicine that looks the same as the real medicine) will be given in addition to ordinary epilepsy medicines. Who gets which is decided randomly. There is an option to continue into the Follow-on (Extension) Phase of the study: 2011-000265-12*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000265-12-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

81. WHO ICTRP 2015. *A Study to Demonstrate Bioequivalence Between 6 x 2 mg Tablets of Perampanel and a Single 12 mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects: NCT01240187*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-037. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01240187>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

82. WHO ICTRP 2015. *A Study to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interaction of Perampanel With Oral Contraceptives in Healthy Female Subjects: NCT01209858*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-029. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209858>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

83. WHO ICTRP 2015. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents: NCT01161524*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161524>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

84. WHO ICTRP 2015. *Controlled Randomized Stimulation Versus Resection (CoRaStiR): NCT00431457*. University Hospital G. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00431457>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

85. WHO ICTRP 2015. *E2007 Given as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00144690*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-206. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00144690>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A8.

86. WHO ICTRP 2015. *HEAD-to-head evaluation of the antiepileptic drugs, levetiracetam versus sulthiame in a German multicentre, double-blind, controlled trial in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes: ISRCTN97864911 / NCT00471744*. Studiennummer des Sponsors: HEAD-Studie. Hospital of the University of Munich, Dr. von Haunerschen Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN97864911>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

87. WHO ICTRP 2015. *Management and delivery of special neurological rehab: ISRCTN06469947*. Studiennummer des Sponsors: 7101. South London and Maudsley NHS Foundation Trust (SLaM) (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN06469947>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

88. WHO ICTRP 2015. *Premenstrual Dysphoric Disorder and Antiepileptic Drugs: NCT00612235*. Beth Israel Deaconess Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00612235>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

89. WHO ICTRP 2015. *To Evaluate the Effect of Perampanel on Objective and Subjective Sleep in Subjects With Insomnia and Partial Onset Seizures: NCT02220972*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-408. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220972>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

90. WHO ICTRP 2016. *Effect of BGG492 on EEG in Patients With Photosensitive Epilepsy: NCT00784212*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00784212>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

91. WHO ICTRP 2016. *Retrospective Evaluation of Perampanel in a French Neurology and Epileptology Department (Hospices Civil de Lyon): NCT02876289*. Studiennummer des Sponsors: 69HCL16_0556. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02876289>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

92. WHO ICTRP 2017. *4-Year Open-Label Extension Phase of the Parallel-Group Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00368472*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368472>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

93. WHO ICTRP 2017. *A Efficacy and Safety Study of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: NCT01393743*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393743>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

94. WHO ICTRP 2017. *Conversion to Monotherapy Study With Keppra XR for Partial Seizures: NCT00419094*. UCB Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00419094>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

95. WHO ICTRP 2017. *Effects of Perampanel on Cognition and Electroencephalography in Patients With Epilepsy: NCT02900755*. Studiennummer des Sponsors: 1602-107-742. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02900755>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

96. WHO ICTRP 2017. *Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Therapy for Refractory Partial Seizures in Children: 2007-001887-55*. BIAL - Portela & Ca, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001887-55-PT>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

97. WHO ICTRP 2017. *Long Term Follow-up Study With Keppra XR (Levetiracetam XR) for Partial Seizures: NCT00419393*. UCB Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00419393>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

98. WHO ICTRP 2017. *Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: NCT02427607*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-341. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427607>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

99. WHO ICTRP 2017. *Open-label Study of Levetiracetam Intravenous Infusion in Children (1 Month-4 Years Old) With Epilepsy: NCT00505934*. UCB Pharma SA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00505934>,

abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

100. WHO ICTRP 2017. *Perampanel for Treatment of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study: NCT02727101*. Studiennummer des Sponsors: Maes 008. Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02727101>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

101. WHO ICTRP 2017. *Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Perampanel Oral Suspension on Seizure Frequency in Pediatric Subjects Maintained on One to Three Stable Antiepileptic Drugs: NCT01527006*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-232. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527006>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

102. WHO ICTRP 2017. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Perampanel Given as Monotherapy in Patients With Epilepsy: NCT02736162*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-504. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736162>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A8.

103. WHO ICTRP 2017. *The study being done to see if the Study Drug is safe, tolerable, and can help control seizure in children with epilepsy who are aged 4 to less than 12 years of age and who are already taking seizure medications. The study will also look at pharmacokinetics, which is used to find out the concentration of perampanel in your child's blood over a period of time: 2014-002167-16*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-311. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002167-16-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

104. WHO ICTRP 2017. *Trial to Assess Long-term Lacosamide (LCM) Monotherapy Use and Safety of LCM Monotherapy and Adjunctive Therapy for Partial-onset Seizures: NCT00530855*. UCB Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00530855>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

105. WHO ICTRP 2017. *Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide Monotherapy for Partial-onset Seizures: NCT00520741*. UCB BIOSCIENCES, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00520741>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

106. WHO ICTRP 2018. *A Global, Postmarketing Observational Safety Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Fycompa (Perampanel) as Add-on Therapy in Epilepsy Patients Aged Greater Than or Equal to 12 Years: NCT02033902*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-402. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033902>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

107. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Perampanel in Combination in Glioma-refractory Epilepsy: NCT03636958*. Studiennummer des Sponsors: 2018-13. Assistance Publique Hopitaux De Marseille (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03636958>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

108. WHO ICTRP 2019. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: JPRN-JapicCTI-121774*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121774>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

109. WHO ICTRP 2019. *A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Retention Rate, Efficacy, Safety, and Tolerability of Carisbamate, Topiramate and Levetiracetam as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Onset Seizures - CaReS (Carisbamate Retention Study): 2007-002929-78*. Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002929-78-GB>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

110. WHO ICTRP 2019. *Correlation of Serum Level of Perampanel (PER) to Cerebrospinal Fluid (CSF) and Brain Tissue Levels of PER: NCT04118829*. Studiennummer des Sponsors: IRB-19-347. Carilion Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04118829>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

111. WHO ICTRP 2019. *Effectiveness and safety assessment of add-on therapy of perampanel for epilepsy patients: JPRN-UMIN000026880*. Juntendo University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026880>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

112. WHO ICTRP 2019. *Evaluation of efficacy and safety of perampanel in post-operative glioma patients with epilepsy: JPRN-UMIN000026095*. Kindai University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026095>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

113. WHO ICTRP 2019. *Fycompa Titration Intervals and Effects on Retention Rate: NCT03457129*. Studiennummer des Sponsors: Fycompa Titration IIS. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457129>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

114. WHO ICTRP 2019. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adolescence Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: JPRN-JapicCTI-194745 / NCT03059381*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-503. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194745>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

115. WHO ICTRP 2019. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: JPRN-JapicCTI-194744 / NCT03059329*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-502. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194744>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

116. WHO ICTRP 2019. *Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: JPRN-JapicCTI-152925*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152925>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

117. WHO ICTRP 2019. *Perampanel for the control of glioma associated seizures - efficacy and safety: ACTRN12617000078358*. Melbourne Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000078358>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

118. WHO ICTRP 2019. *Perampanel for the prevention of post-stroke epilepsy- efficacy and safety: ACTRN12618001984280*. Alfred Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001984280>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

119. WHO ICTRP 2019. *Perampanel for the prevention of glioma associated seizures - efficacy and safety: ACTRN12617000073303*. Melbourne Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000073303>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

120. WHO ICTRP 2019. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Fycompa in Routine Clinical Care of Patients With Epilepsy: NCT03208660*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-506. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208660>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

121. WHO ICTRP 2019. *The study being done to see if the Study Drug is safe, tolerable, and can help control seizure in children with epilepsy who are aged 4 to less than 12 years of age and who are already taking seizure medications. The study will also look at pharmacokinetics, which is used to find out the concentration of perampanel in your child's blood over a period of time: 2014-002167-16*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-311. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002167-16-ES>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

122. WHO ICTRP 2020. *A research study to find out if people with Primary Generalized: CTRI/2012/08/002859 / NCT01393743*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002859>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

123. WHO ICTRP 2020. *A study done to determine the concentration of the investigational drug, perampanel (E2007) (called, "Study Drug") in the child's blood over a period of time: 2013-005391-17*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005391-17-LV>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

124. WHO ICTRP 2020. *A Study of Intravenous Perampanel in Japanese Participants With Epilepsy: JPRN-JapicCTI-184226 / NCT03754582*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-240. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184226>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

125. WHO ICTRP 2020. *A Study of Intravenous Perampanel in Japanese Participants With Epilepsy: NCT03754582*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-240. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03754582>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

126. WHO ICTRP 2020. *A Study to Assess Safety and Efficacy of Perampanel in Indian Participants as an Adjunctive Treatment in Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalized Seizures in Participants With Epilepsy Aged 12 Years or Older: NCT03836924*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M091-508. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836924>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

127. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fycompa(r) (Perampanel) as Add-on Therapy in Participants With Epilepsy: NCT04230044*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-411. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230044>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

128. WHO ICTRP 2020. *A study to evaluate efficacy and safety of perampanel when administered together with other current antiepileptic medications in children with epilepsy: 2018-004456-38*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004456-38-CZ>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

129. WHO ICTRP 2020. *A study to evaluate efficacy and safety of perampanel when administered together with other current antiepileptic medications in children with epilepsy: 2018-004456-38*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004456-38-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

130. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Perampanel Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Participants With Childhood Epilepsy: NCT04015141*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015141>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

131. WHO ICTRP 2020. *A Study to Investigate Dosage, Effectiveness, and Safety of Perampanel When Used as First Add-on Therapy in Participants ≥ 12 Years With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization or With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures Associated With Idiopathic Generalized Epilepsy: NCT04252846*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M044-512. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252846>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

132. WHO ICTRP 2020. *Australian Cerebral Palsy Child: a prospective cohort study of motor development and brain structure in young children with cerebral palsy: ACTRN12612001269820*. Professor Roslyn Boyd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001269820>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

133. WHO ICTRP 2020. *Cognitive effects of adjunctive perampanel in patients with refractory epilepsy: an open-label, comparative study: JPRN-UMIN000025026*. Department of Neurology, Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025026>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

134. WHO ICTRP 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adolescence Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059381*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-503. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059381>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

135. WHO ICTRP 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059329*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-502. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059329>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

136. WHO ICTRP 2020. *Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatrics with epilepsy: JPRN-JapicCTI-173480 / NCT02849626*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-311. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173480>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

137. WHO ICTRP 2020. *Perampanel Titration and Cognitive Effects: NCT04417907*. Studiennummer des Sponsors: 54358. Kimford Jay Meador (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04417907>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

138. WHO ICTRP 2020. *Pharmacokinetic Study With an Oral Suspension of Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Epilepsy: NCT02914314*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914314>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

139. WHO ICTRP 2020. *Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics: NCT03196466*. Studiennummer des Sponsors: NI17009HLJ. Assistance Publique - Hôpitaux

de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196466>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A4.

140. WHO ICTRP 2020. *Post Marketing Study of Perampanel in Patients with Epilepsy: CTRI/2019/01/016844*. Studiennummer des Sponsors: 12-64/13-DC. Eisai Pharmaceutical India Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/016844>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

141. WHO ICTRP 2020. *Post-market Study of AMPA Receptor Antagonists for Epilepsy Patients in Hong Kong: NCT03457961*. Studiennummer des Sponsors: 2016-HL-001. Chinese University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457961>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

142. WHO ICTRP 2020. *Post-Marketing Surveillance Study of Fycompa Film-coated Tablets in Korean Patients: NCT02722590*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-505. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722590>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

143. WHO ICTRP 2020. *Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Perampanel Added to Monotherapy in Participants With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization: NCT02726074*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-412. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726074>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

PGTC

1. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study to Demonstrate Bioequivalence Between 6 x 2 mg Tablets of Perampanel and a Single 12 mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects: NCT01240187*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-037. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240187>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

2. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interaction of Perampanel With Oral Contraceptives in Healthy Female Subjects: NCT01209858*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-029. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209858>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

3. ClinicalTrialsGOV 2013. *An add-on Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures Uncontrolled With Other Anti-epileptic Drugs (AEDs): NCT00849212*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-231. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849212>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

4. ClinicalTrialsGOV 2014. *Exploring the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00416195 / 2006-*

003702-26. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-208. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416195>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

5. ClinicalTrialsGOV 2015. *4-Year Open-Label Extension Phase of the Parallel-Group Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00368472*. Studiennummer

des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368472>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

6. ClinicalTrialsGOV 2015. *E2007 Given as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00144690 / 2005-004199-18*. Studiennummer des Sponsors:

E2007-A001-206. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144690>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

7. ClinicalTrialsGOV 2015. *To Evaluate the Effect of Perampanel on Objective and Subjective Sleep in Subjects With Insomnia and Partial Onset Seizures: NCT02220972*.

Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-408. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220972>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

8. ClinicalTrialsGOV 2016. *Effects of Perampanel on Cognition and Electroencephalography in Patients With Epilepsy: NCT02900755*. Studiennummer des

Sponsors: 1602-107-742. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900755>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

9. ClinicalTrialsGOV 2016. *Evaluation of the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures: NCT00735397*. Studiennummer des Sponsors:

E2007-G000-307. Eisai Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735397>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

10. ClinicalTrialsGOV 2016. *Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Perampanel Oral Suspension on Seizure Frequency in Pediatric Subjects Maintained on One to Three Stable Antiepileptic Drugs: NCT01527006*. Studiennummer des Sponsors:

E2007-G000-232. Eisai

Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527006>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

11. ClinicalTrialsGOV 2016. *Retrospective Evaluation of Perampanel in a French Neurology and Epileptology Department (Hospices Civil de Lyon): NCT02876289*.

Studiennummer des Sponsors: 69HCL16_0556. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876289>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

12. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Efficacy and Safety Study of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: NCT01393743*. Studiennummer des Sponsors:

E2007-G000-332. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393743>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

13. ClinicalTrialsGOV 2017. *Perampanel for Treatment of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study: NCT02727101*. Studiennummer des Sponsors: Maes 008. Mid-

Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727101>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

14. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Perampanel Given as Monotherapy in Patients With Epilepsy: NCT02736162*.

Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-504. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736162>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

15. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Global, Postmarketing Observational Safety Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Fycompa (Perampanel) as Add-on Therapy in Epilepsy Patients Aged Greater Than or Equal to 12 Years: NCT02033902*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-402. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033902>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Long-term Extension Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures Uncontrolled With Other Anti-Epileptic Drugs (AEDs): NCT00903786*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-233. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903786>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

17. ClinicalTrialsGOV 2018. *An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: NCT02427607*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-341. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427607>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of Perampanel in Combination in Glioma-refractory Epilepsy: NCT03636958*. Studiennummer des Sponsors: 2018-13.

Assistance Publique Hopitaux De Marseille (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636958>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

19. ClinicalTrialsGOV 2018. *Safety and Pharmacokinetics Study of E2007 to Treat Partial and Generalised Seizures in People With Epilepsy: NCT03780907*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E049-203. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03780907>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

20. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents: NCT01161524*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161524>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrialsGOV 2019. *Correlation of Serum Level of Perampanel (PER) to Cerebrospinal Fluid (CSF) and Brain Tissue Levels of PER: NCT04118829*. Studiennummer des Sponsors: IRB-19-347. Carilion Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04118829>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

22. ClinicalTrialsGOV 2019. *Fycompa Titration Intervals and Effects on Retention Rate: NCT03457129*. Studiennummer des Sponsors: Fycompa Titration IIS. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457129>, abgerufen am:

29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

23. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Fycompa in Routine Clinical Care of Patients With Epilepsy: NCT03208660*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-506. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208660>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

24. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Intravenous Perampanel in Japanese Participants With Epilepsy: NCT03754582*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-240. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754582>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

25. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Assess Safety and Efficacy of Perampanel in Indian Participants as an Adjunctive Treatment in Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalized Seizures in Participants With Epilepsy Aged 12 Years or Older: NCT03836924*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M091-508. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836924>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

26. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Perampanel Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Participants With Childhood Epilepsy: NCT04015141 / 2018-004456-38*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015141>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

27. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fycompa(r) (Perampanel) as Add-on Therapy in Participants With Epilepsy: NCT04230044*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-411. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230044>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

28. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Investigate Dosage, Effectiveness, and Safety of Perampanel When Used as First Add-on Therapy in Participants ≥ 12 Years With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization or With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures Associated With Idiopathic Generalized Epilepsy: NCT04252846*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M044-512. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252846>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

29. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial-onset Seizures: NCT01618695*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-335. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618695>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

30. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Extended Access Program (EAP) for Perampanel: NCT02307578*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-409. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307578>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

31. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Extended Access Program for Perampanel: NCT01871233*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-401. Eisai Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871233>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

32. ClinicalTrialsGOV 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adolescence Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059381*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-503. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059381>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

33. ClinicalTrialsGOV 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059329*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-502. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059329>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

34. ClinicalTrialsGOV 2020. *Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatrics With Partial Onset Seizures or Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: NCT02849626 / 2014-002167-16*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-311. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849626>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A11.

35. ClinicalTrialsGOV 2020. *Perampanel Titration and Cognitive Effects: NCT04417907*. Studiennummer des Sponsors: 54358. Kimford Jay Meador (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417907>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

36. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pharmacokinetic Study With an Oral Suspension of Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Epilepsy: NCT02914314*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914314>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

37. ClinicalTrialsGOV 2020. *Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics: NCT03196466*. Studiennummer des Sponsors: NI17009HLJ. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196466>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A4.

38. ClinicalTrialsGOV 2020. *Post-market Study of AMPA Receptor Antagonists for Epilepsy Patients in Hong Kong: NCT03457961*. Studiennummer des Sponsors: 2016-HL-001. Chinese University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457961>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

39. ClinicalTrialsGOV 2020. *Post-Marketing Surveillance Study of Fycompa Film-coated Tablets in Korean Patients: NCT02722590*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-505. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722590>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

40. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Perampanel as Adjunctive Treatment for Inadequately Controlled Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: NCT02834793 / 2014-002321-35*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-338. Eisai Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834793>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

41. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Perampanel Added to Monotherapy in Participants With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization: NCT02726074*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-412. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726074>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

42. EU-Clinical Trials Register 0. *A 48-MONTH OPEN LABEL MULTI-CENTERED EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF E2007 IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE WITH "WEARING OFF" MOTOR FLUCTUATIONS: 2004-000361-35*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-205. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000361-35, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

43. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation, Parallel Group Study of E2007 given as Adjunctive Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures: 2005-004199-18*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-206. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004199-18, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

44. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial S: 2007-006168-31*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-305. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006168-31, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

45. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial S: 2007-006191-11*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-304. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006191-11, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

46. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study With an Openlabel Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Subject: 2020-002109-24*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-335. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002109-24, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

47. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generali: 2011-000265-12*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000265-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000265-12)

12, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

48. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Determine the Efficacy and Safety of Ganaxolone as Adjunctive Therapy for Adults with Drug-Resistant Partial-Onset Seizures* Foll: 2014-004363-21. Studiennummer des Sponsors: 1042-0603. Marinus Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004363-21, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

49. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial With an Open-Label Extension Phase of Perampanel as Adjunctive Treatment in Subjects at Least 2 years of Age With Inadequately Cont: 2014-002321-35*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-338. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002321-35, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

50. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-Center, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of E2007 (Perampanel) in Patients with Painful Diabetic Neuropathy (PDN) or Post-Herpetic Neu: 2007-005495-13*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-228. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005495-13, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

51. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 in Patients with Painful Diabetic Neuropathy: 2006-006488-22*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-227. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006488-22, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

52. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Uncontrolled, Open-label Study and Extension Study for Verification of Efficacy and Safety for Perampanel Monotherapy in Untreated Patients with Partial Onset Seizures (Including Sec: 2019-003734-17*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-342. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003734-17, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

53. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of E2007 as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor: 2006-002339-26*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-303. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002339-26, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

54. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of E2007 as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Subjects with Motor: 2007-000801-30*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-318. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000801-30

30, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

55. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo- and Entacapone-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients: 2006-002937-20*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-309. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002937-20, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

56. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor Fluc: 2005-004314-33*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-301. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004314-33, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

57. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Explore the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients with Refractory Partial Seizures: 2006-003702-26*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-208. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003702-26, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

58. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and: 2010-018518-56*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018518-56, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

59. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Extension Phase of the Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation, Parallel-group Study of E2007 (perampanel) as an Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizure: 2005-004293-24*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004293-24, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

60. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-escalation, Parallel-Group Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy i: 2007-006170-28*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-307. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006170-28, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

61. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: 2016-004945-10*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-341. Eisai Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2016-004945-10, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

62. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Pilot Study With an Extension Phase to Evaluate the Pharmacokinetics, and to Generate Preliminary Safety, Tolerability, and Efficacy of Perampanel (E2007) Oral Suspension When Given a: NCT01527006 / 2011-001105-28*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-232. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001105-28, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A7.

63. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Study With an Extension Phase to Evaluate the Pharmacokinetics of Perampanel (E2007) Oral Suspension When Given as an Adjunctive Therapy in Subjects From 1 Month to Less Than 4 years: 2013-005391-17*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005391-17, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

64. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Study with Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects (Age 1 Month to Less Than 18 Years) With Child: 2018-004456-38*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004456-38, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

65. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label, Multicenter Study with an Extension Phase to Evaluate the Safety, Tolerability, and Exposure-Efficacy Relationship of Perampanel Oral Suspension when Administered as an Adjunctive Th: 2014-002167-16*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-311. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002167-16, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A10.

66. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy of add-on PERamPanel in focal motor Status epilepticus: 2019-000882-19*. Studiennummer des Sponsors: P160949J. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000882-19, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

67. EU-Clinical Trials Register 0. *Estudio doble ciego, controlado con placebo, con aumento gradual de dosis, en grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad de E2007 (perampanel) administrado como terapia adyuvante en p: 2007-006169-33*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-306. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006169-33, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

68. WHO ICTRP 2012. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures: 2007-006168-31*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-305. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006168-31-AT>, abgerufen

am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

69. WHO ICTRP 2012. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in myoclonic seizures associated with idiopathic generalised epilepsy: 2007-003556-10*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003556-10-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

70. WHO ICTRP 2012. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in primary generalised tonic clonic seizures: 2007-003557-91*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003557-91-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

71. WHO ICTRP 2012. *A multicentre, randomised, active comparator, parallel group study to compare the effect on cognition of adjunctive therapy with zonisamide versus sodium valproate. - COGZ: 2007-005313-19*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005313-19-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

72. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Explore the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients with Refractory Partial Seizures: 2006-003702-26*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-208. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003702-26-LV>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

73. WHO ICTRP 2012. *An open-label extension study following a double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in paediatric partial onset seizures: 2007-000198-53*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000198-53-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

74. WHO ICTRP 2012. *Estudio doble ciego, controlado con placebo, con aumento gradual de dosis, en grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad de E2007 (perampanel) administrado como terapia adyuvante en pacientes con crisis parciales refractarias: 2007-006169-33*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-306. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006169-33-ES>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

75. WHO ICTRP 2013. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTER, COMPARATIVE, FLEXIBLE DOSE TRIAL OF PREGABALIN VERSUS GABAPENTIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES: 2007-003161-40*. Pfizer Inc, East 42nd street, New York, NY 10017, USA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003161-40-PT>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

76. WHO ICTRP 2013. *Prospective trial of intravenous levetiracetam in patients with primary brain tumors and at least one symptomatic seizure who undergo biopsy or cytoreductive surgery. - HELLO-Study: 2007-005063-96.* University Hospital Tübingen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005063-96-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

77. WHO ICTRP 2014. *A study on the safety and effectiveness of study drug in reducing the number of seizures in subjects with epilepsy. The drug will be studied in young people aged from 12 to less than 18 years. It will assess if the drug has any effect on the ability to know, learn, perceive, recognize, remember, think and understand. Also, if it has effects on growth and development: 2010-018518-56.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018518-56-LV>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

78. WHO ICTRP 2014. *An Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-escalation, Parallel-Group Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial seizures: 2007-006170-28.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-307. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006170-28-CZ>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

79. WHO ICTRP 2014. *Research study to investigate an additional treatment for patients with epilepsy: 2005-004293-24.* Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004293-24-SE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

80. WHO ICTRP 2015. *A research study to find out if people with Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures, by taking perampanel in addition to their normal epilepsy medicine(s), have fewer seizures and feel better. Either perampanel (real medicine) or placebo (pretend medicine that looks the same as the real medicine) will be given in addition to ordinary epilepsy medicines. Who gets which is decided randomly. There is an option to continue into the Follow-on (Extension) Phase of the study: 2011-000265-12.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000265-12-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

81. WHO ICTRP 2015. *A Study to Demonstrate Bioequivalence Between 6 x 2 mg Tablets of Perampanel and a Single 12 mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects: NCT01240187.* Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-037. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01240187>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

82. WHO ICTRP 2015. *A Study to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interaction of Perampanel With Oral Contraceptives in Healthy Female Subjects: NCT01209858.* Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-029. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209858>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

83. WHO ICTRP 2015. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents: NCT01161524*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161524>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

84. WHO ICTRP 2015. *Controlled Randomized Stimulation Versus Resection (CoRaStiR): NCT00431457*. University Hospital G. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00431457>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

85. WHO ICTRP 2015. *E2007 Given as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00144690*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-206. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00144690>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

86. WHO ICTRP 2015. *HEAD-to-head evaluation of the antiepileptic drugs, levetiracetam versus sulthiame in a German multicentre, double-blind, controlled trial in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes: ISRCTN97864911 / NCT00471744*. Studiennummer des Sponsors: HEAD-Studie. Hospital of the University of Munich, Dr. von Haunerschen Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN97864911>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

87. WHO ICTRP 2015. *Management and delivery of special neurological rehab: ISRCTN06469947*. Studiennummer des Sponsors: 7101. South London and Maudsley NHS Foundation Trust (SLaM) (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN06469947>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

88. WHO ICTRP 2015. *Premenstrual Dysphoric Disorder and Antiepileptic Drugs: NCT00612235*. Beth Israel Deaconess Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00612235>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

89. WHO ICTRP 2015. *To Evaluate the Effect of Perampanel on Objective and Subjective Sleep in Subjects With Insomnia and Partial Onset Seizures: NCT02220972*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-408. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220972>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

90. WHO ICTRP 2016. *Effect of BGG492 on EEG in Patients With Photosensitive Epilepsy: NCT00784212*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00784212>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

91. WHO ICTRP 2016. *Retrospective Evaluation of Perampanel in a French Neurology and Epileptology Department (Hospices Civil de Lyon)*: NCT02876289. Studiennummer des Sponsors: 69HCL16_0556. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02876289>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

92. WHO ICTRP 2017. *4-Year Open-Label Extension Phase of the Parallel-Group Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures*: NCT00368472. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368472>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

93. WHO ICTRP 2017. *A Efficacy and Safety Study of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures*: NCT01393743. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393743>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

94. WHO ICTRP 2017. *Conversion to Monotherapy Study With Keppra XR for Partial Seizures*: NCT00419094. UCB Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00419094>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

95. WHO ICTRP 2017. *Effects of Perampanel on Cognition and Electroencephalography in Patients With Epilepsy*: NCT02900755. Studiennummer des Sponsors: 1602-107-742. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02900755>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

96. WHO ICTRP 2017. *Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Therapy for Refractory Partial Seizures in Children*: 2007-001887-55. BIAL - Portela & Ca, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001887-55-PT>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

97. WHO ICTRP 2017. *Long Term Follow-up Study With Keppra XR (Levetiracetam XR) for Partial Seizures*: NCT00419393. UCB Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00419393>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

98. WHO ICTRP 2017. *Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects*: NCT02427607. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-341. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427607>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

99. WHO ICTRP 2017. *Open-label Study of Levetiracetam Intravenous Infusion in Children (1 Month-4 Years Old) With Epilepsy: NCT00505934*. UCB Pharma SA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00505934>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

100. WHO ICTRP 2017. *Perampanel for Treatment of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study: NCT02727101*. Studiennummer des Sponsors: Maes 008. Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02727101>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

101. WHO ICTRP 2017. *Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Perampanel Oral Suspension on Seizure Frequency in Pediatric Subjects Maintained on One to Three Stable Antiepileptic Drugs: NCT01527006*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-232. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527006>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A6.

102. WHO ICTRP 2017. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Perampanel Given as Monotherapy in Patients With Epilepsy: NCT02736162*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-504. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736162>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

103. WHO ICTRP 2017. *The study being done to see if the Study Drug is safe, tolerable, and can help control seizure in children with epilepsy who are aged 4 to less than 12 years of age and who are already taking seizure medications. The study will also look at pharmacokinetics, which is used to find out the concentration of perampanel in your child's blood over a period of time: 2014-002167-16*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-311. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002167-16-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A8.

104. WHO ICTRP 2017. *Trial to Assess Long-term Lacosamide (LCM) Monotherapy Use and Safety of LCM Monotherapy and Adjunctive Therapy for Partial-onset Seizures: NCT00530855*. UCB Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00530855>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

105. WHO ICTRP 2017. *Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide Monotherapy for Partial-onset Seizures: NCT00520741*. UCB BIOSCIENCES, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00520741>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

106. WHO ICTRP 2018. *A Global, Postmarketing Observational Safety Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Fycompa (Perampanel) as Add-on Therapy in Epilepsy Patients Aged Greater Than or Equal to 12 Years: NCT02033902*. Studiennummer des Sponsors:

E2007-G000-402. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033902>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

107. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Perampanel in Combination in Glioma-refractory Epilepsy: NCT03636958*. Studiennummer des Sponsors: 2018-13. Assistance Publique Hopitaux De Marseille (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03636958>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

108. WHO ICTRP 2019. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: JPRN-JapicCTI-121774*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121774>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A8.

109. WHO ICTRP 2019. *A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Retention Rate, Efficacy, Safety, and Tolerability of Carisbamate, Topiramate and Levetiracetam as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Onset Seizures - CaReS (Carisbamate Retention Study): 2007-002929-78*. Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002929-78-GB>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

110. WHO ICTRP 2019. *Correlation of Serum Level of Perampanel (PER) to Cerebrospinal Fluid (CSF) and Brain Tissue Levels of PER: NCT04118829*. Studiennummer des Sponsors: IRB-19-347. Carilion Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04118829>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

111. WHO ICTRP 2019. *Effectiveness and safety assessment of add-on therapy of perampanel for epilepsy patients: JPRN-UMIN000026880*. Juntendo University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026880>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

112. WHO ICTRP 2019. *Evaluation of efficacy and safety of perampanel in post-operative glioma patients with epilepsy: JPRN-UMIN000026095*. Kindai University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026095>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

113. WHO ICTRP 2019. *Fycompa Titration Intervals and Effects on Retention Rate: NCT03457129*. Studiennummer des Sponsors: Fycompa Titration IIS. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457129>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

114. WHO ICTRP 2019. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adolescence Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-*

clonic Seizures: JPRN-JapicCTI-194745 / NCT03059381. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-503. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194745>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

115. WHO ICTRP 2019. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: JPRN-JapicCTI-194744 / NCT03059329*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-502. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194744>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

116. WHO ICTRP 2019. *Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: JPRN-JapicCTI-152925*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152925>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

117. WHO ICTRP 2019. *Perampanel for the control of glioma associated seizures - efficacy and safety: ACTRN12617000078358*. Melbourne Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000078358>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

118. WHO ICTRP 2019. *Perampanel for the prevention of glioma associated seizures - efficacy and safety: ACTRN12617000073303*. Melbourne Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000073303>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

119. WHO ICTRP 2019. *Perampanel for the prevention of post-stroke epilepsy- efficacy and safety: ACTRN12618001984280*. Alfred Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001984280>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

120. WHO ICTRP 2019. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Fycompa in Routine Clinical Care of Patients With Epilepsy: NCT03208660*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-506. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208660>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

121. WHO ICTRP 2019. *The study being done to see if the Study Drug is safe, tolerable, and can help control seizure in children with epilepsy who are aged 4 to less than 12 years of age and who are already taking seizure medications. The study will also look at pharmacokinetics, which is used to find out the concentration of perampanel in your child's blood over a period of time: 2014-002167-16*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-311. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002167-16-ES>, abgerufen

am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A9.

122. WHO ICTRP 2020. *A research study to find out if people with Primary Generalized: CTRI/2012/08/002859 / NCT01393743*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332.

Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002859>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

123. WHO ICTRP 2020. *A study done to determine the concentration of the investigational drug, perampanel (E2007) (called, "Study Drug") in the child's blood over a period of time: 2013-005391-17*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Limited (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005391-17-LV>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

124. WHO ICTRP 2020. *A Study of Intravenous Perampanel in Japanese Participants With Epilepsy: JPRN-JapicCTI-184226 / NCT03754582*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-240. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184226>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

125. WHO ICTRP 2020. *A Study of Intravenous Perampanel in Japanese Participants With Epilepsy: NCT03754582*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-240. Eisai Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03754582>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

126. WHO ICTRP 2020. *A Study to Assess Safety and Efficacy of Perampanel in Indian Participants as an Adjunctive Treatment in Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalized Seizures in Participants With Epilepsy Aged 12 Years or Older: NCT03836924*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M091-508. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836924>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

127. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Perampanel Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Participants With Childhood Epilepsy: NCT04015141*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015141>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

128. WHO ICTRP 2020. *A study to evaluate efficacy and safety of perampanel when administered together with other current antiepileptic medications in children with epilepsy: 2018-004456-38*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Limited (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004456-38-CZ>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

129. WHO ICTRP 2020. *A study to evaluate efficacy and safety of perampanel when administered together with other current antiepileptic medications in children with epilepsy: 2018-004456-38*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Limited (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004456-38-CZ>

38-DE, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

130. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fycompa(r) (Perampanel) as Add-on Therapy in Participants With Epilepsy: NCT04230044.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-411. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230044>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

131. WHO ICTRP 2020. *A Study to Investigate Dosage, Effectiveness, and Safety of Perampanel When Used as First Add-on Therapy in Participants ≥ 12 Years With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization or With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures Associated With Idiopathic Generalized Epilepsy: NCT04252846.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-M044-512. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252846>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

132. WHO ICTRP 2020. *Australian Cerebral Palsy Child: a prospective cohort study of motor development and brain structure in young children with cerebral palsy: ACTRN12612001269820.*

Professor Roslyn Boyd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001269820>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

133. WHO ICTRP 2020. *Cognitive effects of adjunctive perampanel in patients with refractory epilepsy: an open-label, comparative study: JPRN-UMIN000025026.* Department of Neurology, Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025026>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

134. WHO ICTRP 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adolescence Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059381.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-503. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059381>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

135. WHO ICTRP 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059329.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-502. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059329>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

136. WHO ICTRP 2020. *Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatrics with epilepsy: JPRN-JapicCTI-173480 / NCT02849626.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-311. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173480>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A12.

137. WHO ICTRP 2020. *Perampanel Titration and Cognitive Effects: NCT04417907*.

Studiennummer des Sponsors: 54358. Kimford Jay Meador (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04417907>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

138. WHO ICTRP 2020. *Pharmacokinetic Study With an Oral Suspension of Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Epilepsy: NCT02914314*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914314>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

139. WHO ICTRP 2020. *Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics: NCT03196466*. Studiennummer des Sponsors: NI17009HLJ. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196466>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A4.

140. WHO ICTRP 2020. *Post Marketing Study of Perampanel in Patients with Epilepsy: CTRI/2019/01/016844*. Studiennummer des Sponsors: 12-64/13-DC. Eisai Pharmaceutical India Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/016844>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

141. WHO ICTRP 2020. *Post-market Study of AMPA Receptor Antagonists for Epilepsy Patients in Hong Kong: NCT03457961*. Studiennummer des Sponsors: 2016-HL-001. Chinese University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457961>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

142. WHO ICTRP 2020. *Post-Marketing Surveillance Study of Fycompa Film-coated Tablets in Korean Patients: NCT02722590*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-505. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722590>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

143. WHO ICTRP 2020. *Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Perampanel Added to Monotherapy in Participants With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization: NCT02726074*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-412. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726074>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren UntersuchungenPOS

1. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study to Demonstrate Bioequivalence Between 6 x 2 mg Tablets of Perampanel and a Single 12 mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects: NCT01240187*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-037. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240187>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interaction of Perampanel With Oral Contraceptives in Healthy Female Subjects: NCT01209858*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-029. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209858>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2013. *An add-on Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures Uncontrolled With Other Anti-epileptic Drugs (AEDs): NCT00849212*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-231. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849212>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2014. *Exploring the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00416195 / 2006-003702-26*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-208. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416195>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2015. *4-Year Open-Label Extension Phase of the Parallel-Group Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00368472*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368472>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrialsGOV 2015. *E2007 Given as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00144690 / 2005-004199-18*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-206. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144690>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A8.
7. ClinicalTrialsGOV 2015. *To Evaluate the Effect of Perampanel on Objective and Subjective Sleep in Subjects With Insomnia and Partial Onset Seizures: NCT02220972*.

Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-408. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220972>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

8. ClinicalTrialsGOV 2016. *Effects of Perampanel on Cognition and Electroencephalography in Patients With Epilepsy: NCT02900755*. Studiennummer des Sponsors: 1602-107-742. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900755>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

9. ClinicalTrialsGOV 2016. *Evaluation of the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures: NCT00735397*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-307. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735397>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

10. ClinicalTrialsGOV 2016. *Retrospective Evaluation of Perampanel in a French Neurology and Epileptology Department (Hospices Civils de Lyon): NCT02876289*. Studiennummer des Sponsors: 69HCL16_0556. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876289>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

11. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Efficacy and Safety Study of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: NCT01393743*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393743>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

12. ClinicalTrialsGOV 2017. *Perampanel for Treatment of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study: NCT02727101*. Studiennummer des Sponsors: Maes 008. Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727101>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

13. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Perampanel Given as Monotherapy in Patients With Epilepsy: NCT02736162*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-504. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736162>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A8.

14. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Global, Postmarketing Observational Safety Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Fycompa (Perampanel) as Add-on Therapy in Epilepsy Patients Aged Greater Than or Equal to 12 Years: NCT02033902*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-402. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033902>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

15. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Long-term Extension Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures Uncontrolled With Other Anti-Epileptic Drugs (AEDs): NCT00903786*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-233. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903786>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrialsGOV 2018. *An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: NCT02427607*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-341. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427607>, abgerufen am:

29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

17. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of Perampanel in Combination in Glioma-refractory Epilepsy*: NCT03636958. Studiennummer des Sponsors: 2018-13.

Assistance Publique Hopitaux De Marseille (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636958>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrialsGOV 2018. *Safety and Pharmacokinetics Study of E2007 to Treat Partial and Generalised Seizures in People With Epilepsy*: NCT03780907. Studiennummer des Sponsors: E2007-E049-203. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03780907>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

19. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents*: NCT01161524. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161524>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

20. ClinicalTrialsGOV 2019. *Correlation of Serum Level of Perampanel (PER) to Cerebrospinal Fluid (CSF) and Brain Tissue Levels of PER*: NCT04118829. Studiennummer des Sponsors: IRB-19-347. Carilion Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04118829>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrialsGOV 2019. *Fycompa Titration Intervals and Effects on Retention Rate*: NCT03457129. Studiennummer des Sponsors: Fycompa Titration IIS. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457129>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

22. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Fycompa in Routine Clinical Care of Patients With Epilepsy*: NCT03208660. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-506. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208660>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

23. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Intravenous Perampanel in Japanese Participants With Epilepsy*: NCT03754582. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-240. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754582>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

24. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Assess Safety and Efficacy of Perampanel in Indian Participants as an Adjunctive Treatment in Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalized Seizures in Participants With Epilepsy Aged 12 Years or Older*: NCT03836924. Studiennummer des Sponsors: E2007-M091-508. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836924>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

25. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fycompa(r) (Perampanel) as Add-on Therapy in Participants With Epilepsy*: NCT04230044. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-411. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230044>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

26. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Perampanel Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Participants With Childhood Epilepsy: NCT04015141 / 2018-004456-38*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015141>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

27. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Investigate Dosage, Effectiveness, and Safety of Perampanel When Used as First Add-on Therapy in Participants ≥ 12 Years With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization or With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures Associated With Idiopathic Generalized Epilepsy: NCT04252846*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M044-512. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252846>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

28. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial-onset Seizures: NCT01618695*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-335. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618695>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

29. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Extended Access Program for Perampanel: NCT01871233*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-401. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871233>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

30. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Extended Access Program (EAP) for Perampanel: NCT02307578*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-409. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307578>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

31. ClinicalTrialsGOV 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adolescence Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059381*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-503. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059381>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

32. ClinicalTrialsGOV 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059329*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-502. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059329>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

33. ClinicalTrialsGOV 2020. *Perampanel Titration and Cognitive Effects: NCT04417907*. Studiennummer des Sponsors: 54358. Kimford Jay Meador (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417907>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

34. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pharmacokinetic Study With an Oral Suspension of Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Epilepsy: NCT02914314*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914314>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
35. ClinicalTrialsGOV 2020. *Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics: NCT03196466*. Studiennummer des Sponsors: NI17009HLJ. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196466>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A4.
36. ClinicalTrialsGOV 2020. *Post-market Study of AMPA Receptor Antagonists for Epilepsy Patients in Hong Kong: NCT03457961*. Studiennummer des Sponsors: 2016-HL-001. Chinese University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457961>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
37. ClinicalTrialsGOV 2020. *Post-Marketing Surveillance Study of Fycompa Film-coated Tablets in Korean Patients: NCT02722590*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-505. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722590>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
38. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Perampanel as Adjunctive Treatment for Inadequately Controlled Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: NCT02834793 / 2014-002321-35*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-338. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834793>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
39. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Perampanel Added to Monotherapy in Participants With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization: NCT02726074*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-412. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726074>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
40. EU-Clinical Trials Register 0. *A 48-MONTH OPEN LABEL MULTI-CENTERED EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF E2007 IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE WITH "WEARING OFF" MOTOR FLUCTUATIONS: 2004-000361-35*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-205. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000361-35, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
41. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation, Parallel Group Study of E2007 given as Adjunctive Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures: 2005-004199-18*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-206. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004199-18, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A8.
42. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study With an Openlabel Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Subject: 2020-002109-24*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-335. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002109-24, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

43. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generali: 2011-000265-12*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000265-12, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

44. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial S: 2007-006168-31*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-305. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006168-31, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

45. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial S: 2007-006191-11*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-304. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006191-11, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

46. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial With an Open-Label Extension Phase of Perampanel as Adjunctive Treatment in Subjects at Least 2 years of Age With Inadequately Cont: 2014-002321-35*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-338. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002321-35, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

47. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Uncontrolled, Open-label Study and Extension Study for Verification of Efficacy and Safety for Perampanel Monotherapy in Untreated Patients with Partial Onset Seizures (Including Sec: 2019-003734-17*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-342. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003734-17, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

48. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 in Patients with Painful Diabetic Neuropathy: 2006-006488-22*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-227. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006488-22, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

49. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Determine the Efficacy and Safety of Ganaxolone as Adjunctive Therapy for Adults with Drug-Resistant Partial-Onset Seizures Foll: 2014-004363-21*. Studiennummer des Sponsors: 1042-0603. Marinus Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004363-21, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

50. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-Center, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of E2007 (Perampanel) in Patients with Painful Diabetic Neuropathy (PDN) or Post-Herpetic Neu: 2007-005495-13.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-228. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005495-13, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

51. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of E2007 as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Subjects with Motor: 2007-000801-30.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-318. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000801-30, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

52. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of E2007 as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor: 2006-002339-26.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-303. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002339-26, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

53. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo- and Entacapone-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients: 2006-002937-20.* Studiennummer

des Sponsors: E2007-G000-309. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002937-20, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

54. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor Fluc: 2005-004314-33.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-301. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004314-33, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

55. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and: 2010-018518-56.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018518-56, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

56. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Explore the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients with Refractory Partial Seizures: 2006-003702-26.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-208. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003702-26, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

57. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Extension Phase of the Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation, Parallel-group Study of E2007 (perampanel) as an Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizure*: 2005-004293-24.

Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004293-24, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

58. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-escalation, Parallel-Group Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in*: 2007-006170-28.

Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-307. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006170-28, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

59. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects*: 2016-004945-10. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-341. Eisai Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004945-10, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

60. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Study With an Extension Phase to Evaluate the Pharmacokinetics of Perampanel (E2007) Oral Suspension When Given as an Adjunctive Therapy in Subjects From 1 Month to Less Than 4 years*: 2013-005391-17.

Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005391-17, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

61. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Study with Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects (Age 1 Month to Less Than 18 Years) With Child*: 2018-004456-38. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004456-38, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

62. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy of add-on PERamPanel in focal motor Status epilepticus*: 2019-000882-19. Studiennummer des Sponsors: P160949J. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000882-19, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

63. EU-Clinical Trials Register 0. *Estudio doble ciego, controlado con placebo, con aumento gradual de dosis, en grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad de E2007 (perampanel) administrado como terapia adyuvante en p*: 2007-006169-33.

Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-306. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006169-33, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

64. WHO ICTRP 2012. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in myoclonic seizures associated with idiopathic generalised epilepsy: 2007-003556-10*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003556-10-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

65. WHO ICTRP 2012. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in primary generalised tonic clonic seizures: 2007-003557-91*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003557-91-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

66. WHO ICTRP 2012. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures: 2007-006168-31*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-305. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006168-31-AT>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

67. WHO ICTRP 2012. *A multicentre, randomised, active comparator, parallel group study to compare the effect on cognition of adjunctive therapy with zonisamide versus sodium valproate. - COGZ: 2007-005313-19*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005313-19-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

68. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Explore the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients with Refractory Partial Seizures: 2006-003702-26*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-208. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003702-26-LV>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

69. WHO ICTRP 2012. *An open-label extension study following a double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in paediatric partial onset seizures: 2007-000198-53*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000198-53-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

70. WHO ICTRP 2012. *Estudio doble ciego, controlado con placebo, con aumento gradual de dosis, en grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad de E2007 (perampanel) administrado como terapia adyuvante en pacientes con crisis parciales refractarias: 2007-006169-33*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-306. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006169-33-ES>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

71. WHO ICTRP 2013. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTER, COMPARATIVE, FLEXIBLE DOSE TRIAL OF PREGABALIN VERSUS GABAPENTIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES: 2007-003161-40*. Pfizer Inc, East 42nd street, New York, NY 10017, USA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003161-40-PT>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

72. WHO ICTRP 2013. *Prospective trial of intravenous levetiracetam in patients with primary brain tumors and at least one symptomatic seizure who undergo biopsy or cytoreductive surgery. - HELLO-Study: 2007-005063-96*. University Hospital Tübingen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005063-96-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

73. WHO ICTRP 2014. *A study on the safety and effectiveness of study drug in reducing the number of seizures in subjects with epilepsy. The drug will be studied in young people aged from 12 to less than 18 years. It will assess if the drug has any effect on the ability to know, learn, perceive, recognize, remember, think and understand. Also, if it has effects on growth and development: 2010-018518-56*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018518-56-LV>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

74. WHO ICTRP 2014. *An Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-escalation, Parallel-Group Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial seizures: 2007-006170-28*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-307. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006170-28-CZ>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

75. WHO ICTRP 2014. *Research study to investigate an additional treatment for patients with epilepsy: 2005-004293-24*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004293-24-SE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

76. WHO ICTRP 2015. *A research study to find out if people with Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures, by taking perampanel in addition to their normal epilepsy medicine(s), have fewer seizures and feel better. Either perampanel (real medicine) or placebo (pretend medicine that looks the same as the real medicine) will be given in addition to ordinary epilepsy medicines. Who gets which is decided randomly. There is an option to continue into the Follow-on (Extension) Phase of the study: 2011-000265-12*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000265-12-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

77. WHO ICTRP 2015. *A Study to Demonstrate Bioequivalence Between 6 x 2 mg Tablets of Perampanel and a Single 12 mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects: NCT01240187*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-037. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01240187>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

78. WHO ICTRP 2015. *A Study to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interaction of Perampanel With Oral Contraceptives in Healthy Female Subjects: NCT01209858*.

Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-029. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209858>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

79. WHO ICTRP 2015. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents: NCT01161524*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161524>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

80. WHO ICTRP 2015. *Controlled Randomized Stimulation Versus Resection (CoRaStiR): NCT00431457*. University Hospital G. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00431457>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

81. WHO ICTRP 2015. *E2007 Given as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00144690*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-206. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00144690>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A8.

82. WHO ICTRP 2015. *HEAD-to-head evaluation of the antiepileptic drugs, levetiracetam versus sulthiame in a German multicentre, double-blind, controlled trial in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes: ISRCTN97864911 / NCT00471744*.

Studiennummer des Sponsors: HEAD-Studie. Hospital of the University of Munich, Dr. von Haunerschen Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN97864911>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

83. WHO ICTRP 2015. *Management and delivery of special neurological rehab: ISRCTN06469947*. Studiennummer des Sponsors: 7101. South London and Maudsley NHS

Foundation Trust (SLaM) (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN06469947>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

84. WHO ICTRP 2015. *Premenstrual Dysphoric Disorder and Antiepileptic Drugs: NCT00612235*. Beth Israel Deaconess Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00612235>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

85. WHO ICTRP 2015. *To Evaluate the Effect of Perampanel on Objective and Subjective Sleep in Subjects With Insomnia and Partial Onset Seizures: NCT02220972*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-408. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220972>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

86. WHO ICTRP 2016. *Effect of BGG492 on EEG in Patients With Photosensitive Epilepsy: NCT00784212*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00784212>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

87. WHO ICTRP 2016. *Retrospective Evaluation of Perampanel in a French Neurology and Epileptology Department (Hospices Civil de Lyon): NCT02876289*. Studiennummer des Sponsors: 69HCL16_0556. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02876289>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

88. WHO ICTRP 2017. *4-Year Open-Label Extension Phase of the Parallel-Group Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00368472*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368472>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

89. WHO ICTRP 2017. *A Efficacy and Safety Study of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: NCT01393743*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393743>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

90. WHO ICTRP 2017. *Conversion to Monotherapy Study With Keppra XR for Partial Seizures: NCT00419094*. UCB Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00419094>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

91. WHO ICTRP 2017. *Effects of Perampanel on Cognition and Electroencephalography in Patients With Epilepsy: NCT02900755*. Studiennummer des Sponsors: 1602-107-742. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02900755>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

92. WHO ICTRP 2017. *Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Therapy for Refractory Partial Seizures in Children: 2007-001887-55*. BIAL - Portela & Ca, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001887-55-PT>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

93. WHO ICTRP 2017. *Long Term Follow-up Study With Keppra XR (Levetiracetam XR) for Partial Seizures: NCT00419393*. UCB Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00419393>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

94. WHO ICTRP 2017. *Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: NCT02427607*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-341. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427607>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

95. WHO ICTRP 2017. *Open-label Study of Levetiracetam Intravenous Infusion in Children (1 Month-4 Years Old) With Epilepsy: NCT00505934*. UCB Pharma SA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00505934>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

96. WHO ICTRP 2017. *Perampanel for Treatment of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study: NCT02727101*. Studiennummer des Sponsors: Maes 008. Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02727101>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

97. WHO ICTRP 2017. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Perampanel Given as Monotherapy in Patients With Epilepsy: NCT02736162*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-504. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736162>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A8.

98. WHO ICTRP 2017. *Trial to Assess Long-term Lacosamide (LCM) Monotherapy Use and Safety of LCM Monotherapy and Adjunctive Therapy for Partial-onset Seizures: NCT00530855*. UCB Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00530855>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

99. WHO ICTRP 2017. *Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide Monotherapy for Partial-onset Seizures: NCT00520741*. UCB BIOSCIENCES, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00520741>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

100. WHO ICTRP 2018. *A Global, Postmarketing Observational Safety Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Fycompa (Perampanel) as Add-on Therapy in Epilepsy Patients Aged Greater Than or Equal to 12 Years: NCT02033902*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-402. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033902>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

101. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Perampanel in Combination in Glioma-refractory Epilepsy: NCT03636958*. Studiennummer des Sponsors: 2018-13. Assistance Publique Hopitaux De Marseille (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03636958>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

102. WHO ICTRP 2019. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: JPRN-JapicCTI-121774*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121774>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

103. WHO ICTRP 2019. *A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Retention Rate, Efficacy, Safety, and Tolerability of Carisbamate, Topiramate and Levetiracetam as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Onset Seizures - CaReS (Carisbamate Retention Study): 2007-002929-78*. Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002929-78-GB>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

104. WHO ICTRP 2019. *Correlation of Serum Level of Perampanel (PER) to Cerebrospinal Fluid (CSF) and Brain Tissue Levels of PER: NCT04118829*. Studiennummer des Sponsors: IRB-19-347. Carilion Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04118829>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

105. WHO ICTRP 2019. *Effectiveness and safety assessment of add-on therapy of perampanel for epilepsy patients: JPRN-UMIN000026880*. Juntendo University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026880>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

106. WHO ICTRP 2019. *Evaluation of efficacy and safety of perampanel in post-operative glioma patients with epilepsy: JPRN-UMIN000026095*. Kindai University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026095>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

107. WHO ICTRP 2019. *Fycompa Titration Intervals and Effects on Retention Rate: NCT03457129*. Studiennummer des Sponsors: Fycompa Titration IIS. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457129>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

108. WHO ICTRP 2019. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adolescence Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: JPRN-JapicCTI-194745 / NCT03059381*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-503. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194745>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

109. WHO ICTRP 2019. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: JPRN-JapicCTI-194744 / NCT03059329*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-502. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194744>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

110. WHO ICTRP 2019. *Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: JPRN-JapicCTI-152925*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152925>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

111. WHO ICTRP 2019. *Perampanel for the control of glioma associated seizures - efficacy and safety: ACTRN12617000078358*. Melbourne Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000078358>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

112. WHO ICTRP 2019. *Perampanel for the prevention of post-stroke epilepsy- efficacy and safety: ACTRN12618001984280*. Alfred Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001984280>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

113. WHO ICTRP 2019. *Perampanel for the prevention of glioma associated seizures - efficacy and safety: ACTRN12617000073303*. Melbourne Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000073303>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

114. WHO ICTRP 2019. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Fycompa in Routine Clinical Care of Patients With Epilepsy: NCT03208660*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-506. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208660>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

115. WHO ICTRP 2020. *A research study to find out if people with Primary Generalized: CTRI/2012/08/002859 / NCT01393743*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002859>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

116. WHO ICTRP 2020. *A study done to determine the concentration of the investigational drug, perampanel (E2007) (called, "Study Drug") in the child's blood over a period of time: 2013-005391-17*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005391-17-LV>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

117. WHO ICTRP 2020. *A Study of Intravenous Perampanel in Japanese Participants With Epilepsy: JPRN-JapicCTI-184226 / NCT03754582*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-240. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184226>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

118. WHO ICTRP 2020. *A Study of Intravenous Perampanel in Japanese Participants With Epilepsy: NCT03754582*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-240. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03754582>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

119. WHO ICTRP 2020. *A Study to Assess Safety and Efficacy of Perampanel in Indian Participants as an Adjunctive Treatment in Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalized Seizures in Participants With Epilepsy Aged 12 Years or Older: NCT03836924*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M091-508. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836924>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

120. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fycompa(r) (Perampanel) as Add-on Therapy in Participants With Epilepsy: NCT04230044*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-411. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230044>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

121. WHO ICTRP 2020. *A study to evaluate efficacy and safety of perampanel when administered together with other current antiepileptic medications in children with epilepsy: 2018-004456-38*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004456-38-CZ>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

122. WHO ICTRP 2020. *A study to evaluate efficacy and safety of perampanel when administered together with other current antiepileptic medications in children with epilepsy: 2018-004456-38*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004456-38-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

123. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Perampanel Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Participants With Childhood Epilepsy: NCT04015141*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015141>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

124. WHO ICTRP 2020. *A Study to Investigate Dosage, Effectiveness, and Safety of Perampanel When Used as First Add-on Therapy in Participants ≥ 12 Years With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization or With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures Associated With Idiopathic Generalized Epilepsy: NCT04252846*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M044-512. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252846>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

125. WHO ICTRP 2020. *Australian Cerebral Palsy Child: a prospective cohort study of motor development and brain structure in young children with cerebral palsy: ACTRN12612001269820*. Professor Roslyn Boyd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001269820>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

126. WHO ICTRP 2020. *Cognitive effects of adjunctive perampanel in patients with refractory epilepsy: an open-label, comparative study*: JPRN-UMIN000025026. Department of Neurology, Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025026>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

127. WHO ICTRP 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adolescence Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures*: NCT03059381. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-503. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059381>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

128. WHO ICTRP 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures*: NCT03059329. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-502. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059329>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

129. WHO ICTRP 2020. *Perampanel Titration and Cognitive Effects*: NCT04417907. Studiennummer des Sponsors: 54358. Kimford Jay Meador (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04417907>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

130. WHO ICTRP 2020. *Pharmacokinetic Study With an Oral Suspension of Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Epilepsy*: NCT02914314. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914314>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

131. WHO ICTRP 2020. *Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics*: NCT03196466. Studiennummer des Sponsors: NI17009HLJ. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196466>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A4.

132. WHO ICTRP 2020. *Post Marketing Study of Perampanel in Patients with Epilepsy*: CTRI/2019/01/016844. Studiennummer des Sponsors: 12-64/13-DC. Eisai Pharmaceutical India Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/016844>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

133. WHO ICTRP 2020. *Post-market Study of AMPA Receptor Antagonists for Epilepsy Patients in Hong Kong*: NCT03457961. Studiennummer des Sponsors: 2016-HL-001. Chinese

University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457961>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

134. WHO ICTRP 2020. *Post-Marketing Surveillance Study of Fycompa Film-coated Tablets in Korean Patients: NCT02722590*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-505. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722590>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

135. WHO ICTRP 2020. *Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Perampanel Added to Monotherapy in Participants With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization: NCT02726074*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-412. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726074>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

PGTC

1. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study to Demonstrate Bioequivalence Between 6 x 2 mg Tablets of Perampanel and a Single 12 mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects: NCT01240187*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-037. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240187>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

2. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Study to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interaction of Perampanel With Oral Contraceptives in Healthy Female Subjects: NCT01209858*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-029. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209858>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

3. ClinicalTrialsGOV 2013. *An add-on Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures Uncontrolled With Other Anti-epileptic Drugs (AEDs): NCT00849212*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-231. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849212>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

4. ClinicalTrialsGOV 2014. *Exploring the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00416195 / 2006-003702-26*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-208. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416195>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

5. ClinicalTrialsGOV 2015. *4-Year Open-Label Extension Phase of the Parallel-Group Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00368472*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368472>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

6. ClinicalTrialsGOV 2015. *E2007 Given as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00144690 / 2005-004199-18*. Studiennummer des Sponsors:

E2007-A001-206. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144690>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

7. ClinicalTrialsGOV 2015. *To Evaluate the Effect of Perampanel on Objective and Subjective Sleep in Subjects With Insomnia and Partial Onset Seizures: NCT02220972*.

Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-408. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220972>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

8. ClinicalTrialsGOV 2016. *Effects of Perampanel on Cognition and Electroencephalography in Patients With Epilepsy: NCT02900755*. Studiennummer des

Sponsors: 1602-107-742. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900755>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

9. ClinicalTrialsGOV 2016. *Evaluation of the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures: NCT00735397*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-307. Eisai Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735397>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

10. ClinicalTrialsGOV 2016. *Retrospective Evaluation of Perampanel in a French Neurology and Epileptology Department (Hospices Civil de Lyon): NCT02876289*.

Studiennummer des Sponsors: 69HCL16_0556. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876289>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

11. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Efficacy and Safety Study of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: NCT01393743*. Studiennummer des Sponsors:

E2007-G000-332. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393743>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

12. ClinicalTrialsGOV 2017. *Perampanel for Treatment of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study: NCT02727101*. Studiennummer des Sponsors: Maes 008. Mid-

Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727101>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

13. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Perampanel Given as Monotherapy in Patients With Epilepsy: NCT02736162*.

Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-504. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736162>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

14. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Global, Postmarketing Observational Safety Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Fycompa (Perampanel) as Add-on Therapy in Epilepsy Patients Aged Greater Than or Equal to 12 Years: NCT02033902*. Studiennummer

des Sponsors: E2007-G000-402. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033902>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

15. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Long-term Extension Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures Uncontrolled With Other Anti-Epileptic Drugs (AEDs): NCT00903786*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-233. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903786>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrialsGOV 2018. *An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: NCT02427607*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-341. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427607>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

17. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of Perampanel in Combination in Glioma-refractory Epilepsy: NCT03636958*. Studiennummer des Sponsors: 2018-13. Assistance Publique Hopitaux De Marseille (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636958>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrialsGOV 2018. *Safety and Pharmacokinetics Study of E2007 to Treat Partial and Generalised Seizures in People With Epilepsy: NCT03780907*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E049-203. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03780907>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

19. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents: NCT01161524*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161524>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

20. ClinicalTrialsGOV 2019. *Correlation of Serum Level of Perampanel (PER) to Cerebrospinal Fluid (CSF) and Brain Tissue Levels of PER: NCT04118829*. Studiennummer des Sponsors: IRB-19-347. Carilion Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04118829>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrialsGOV 2019. *Fycompa Titration Intervals and Effects on Retention Rate: NCT03457129*. Studiennummer des Sponsors: Fycompa Titration IIS. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457129>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

22. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Fycompa in Routine Clinical Care of Patients With Epilepsy: NCT03208660*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-506. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208660>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

23. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Intravenous Perampanel in Japanese Participants With Epilepsy: NCT03754582*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-240. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754582>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

24. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Assess Safety and Efficacy of Perampanel in Indian Participants as an Adjunctive Treatment in Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalized Seizures in Participants With Epilepsy Aged 12 Years or Older: NCT03836924*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M091-508. Eisai Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836924>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

25. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fycompa(r) (Perampanel) as Add-on Therapy in Participants With Epilepsy: NCT04230044.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-411. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230044>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

26. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Perampanel Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Participants With Childhood Epilepsy: NCT04015141 / 2018-004456-38.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015141>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

27. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Investigate Dosage, Effectiveness, and Safety of Perampanel When Used as First Add-on Therapy in Participants ≥ 12 Years With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization or With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures Associated With Idiopathic Generalized Epilepsy: NCT04252846.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-M044-512. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252846>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

28. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial-onset Seizures: NCT01618695.* Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-335. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618695>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

29. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Extended Access Program for Perampanel:*

NCT01871233. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-401. Eisai Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871233>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

30. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Extended Access Program (EAP) for Perampanel:*

NCT02307578. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-409. Eisai Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307578>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

31. ClinicalTrialsGOV 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adolescence Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059381.* Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-503. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059381>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

32. ClinicalTrialsGOV 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059329.* Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-502. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059329>, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

33. ClinicalTrialsGOV 2020. *Perampanel Titration and Cognitive Effects: NCT04417907*. Studiennummer des Sponsors: 54358. Kimford Jay Meador (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417907>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
34. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pharmacokinetic Study With an Oral Suspension of Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Epilepsy: NCT02914314*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914314>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
35. ClinicalTrialsGOV 2020. *Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics: NCT03196466*. Studiennummer des Sponsors: NI17009HLJ. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196466>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A4.
36. ClinicalTrialsGOV 2020. *Post-market Study of AMPA Receptor Antagonists for Epilepsy Patients in Hong Kong: NCT03457961*. Studiennummer des Sponsors: 2016-HL-001. Chinese University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457961>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
37. ClinicalTrialsGOV 2020. *Post-Marketing Surveillance Study of Fycompa Film-coated Tablets in Korean Patients: NCT02722590*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-505. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722590>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
38. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Perampanel as Adjunctive Treatment for Inadequately Controlled Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: NCT02834793 / 2014-002321-35*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-338. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834793>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
39. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Perampanel Added to Monotherapy in Participants With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization: NCT02726074*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-412. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726074>, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
40. EU-Clinical Trials Register 0. *A 48-MONTH OPEN LABEL MULTI-CENTERED EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF E2007 IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE WITH "WEARING OFF" MOTOR FLUCTUATIONS: 2004-000361-35*. Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-205. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000361-35, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
41. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation, Parallel Group Study of E2007 given as Adjunctive Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures: 2005-004199-18*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-206. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004199-18, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.

42. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generali*: 2011-000265-12. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000265-12, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

43. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study With an Openlabel Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Subject*: 2020-002109-24. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-335. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002109-24, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

44. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial S*: 2007-006168-31. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-305. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006168-31, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

45. EU-Clinical Trials Register 0. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial S*: 2007-006191-11. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-304. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006191-11, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

46. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Determine the Efficacy and Safety of Ganaxolone as Adjunctive Therapy for Adults with Drug-Resistant Partial-Onset Seizures Foll*: 2014-004363-21. Studiennummer des Sponsors: 1042-0603. Marinus Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004363-21, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

47. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 in Patients with Painful Diabetic Neuropathy*: 2006-006488-22. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-227. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006488-22, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

48. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Uncontrolled, Open-label Study and Extension Study for Verification of Efficacy and Safety for Perampanel Monotherapy in Untreated Patients with Partial Onset Seizures (Including Sec*: 2019-003734-17. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-342. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003734-17, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

49. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial With an Open-Label Extension Phase of Perampanel as Adjunctive Treatment in Subjects at Least 2 years of Age With Inadequately Cont: 2014-002321-35.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-338. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002321-35, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
50. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-Center, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of E2007 (Perampanel) in Patients with Painful Diabetic Neuropathy (PDN) or Post-Herpetic Neu: 2007-005495-13.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-228. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005495-13, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
51. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-and Entacapone-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients: 2006-002937-20.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-309. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002937-20, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
52. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of E2007 as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor: 2006-002339-26.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-303. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002339-26, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
53. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients with Motor Fluc: 2005-004314-33.* Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-301. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004314-33, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
54. EU-Clinical Trials Register 0. *A Multi-centre, Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of E2007 as an Adjunctive Therapy in Levodopa Treated Parkinson's Disease Subjects with Motor: 2007-000801-30.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-318. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000801-30, abgerufen am: 29.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
55. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Explore the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients with Refractory Partial Seizures: 2006-003702-26.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-208. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003702-26

26, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

56. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and:* 2010-018518-56. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018518-56, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

57. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Extension Phase of the Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation, Parallel-group Study of E2007 (perampanel) as an Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizure:* 2005-004293-24. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004293-24, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

58. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-escalation, Parallel-Group Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in:* 2007-006170-28. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-307. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006170-28, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

59. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects:* 2016-004945-10. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-341. Eisai Co., Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004945-10, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

60. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Study With an Extension Phase to Evaluate the Pharmacokinetics of Perampanel (E2007) Oral Suspension When Given as an Adjunctive Therapy in Subjects From 1 Month to Less Than 4 years:* 2013-005391-17. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005391-17, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

61. EU-Clinical Trials Register 0. *An Open-Label Study with Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects (Age 1 Month to Less Than 18 Years) With Child:* 2018-004456-38. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004456-38, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

62. EU-Clinical Trials Register 0. *Efficacy of add-on PERamPanel in focal motor Status epilepticus:* 2019-000882-19. Studiennummer des Sponsors: P160949J. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000882-19

19, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

63. EU-Clinical Trials Register 0. *Estudio doble ciego, controlado con placebo, con aumento gradual de dosis, en grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad de E2007 (perampanel) administrado como terapia adyuvante en p: 2007-006169-33.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-306. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006169-33, abgerufen am: 29.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

64. WHO ICTRP 2012. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in myoclonic seizures associated with idiopathic generalised epilepsy: 2007-003556-10.* Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003556-10-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

65. WHO ICTRP 2012. *A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in primary generalised tonic clonic seizures: 2007-003557-91.* Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003557-91-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

66. WHO ICTRP 2012. *A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures: 2007-006168-31.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-305. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006168-31-AT>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

67. WHO ICTRP 2012. *A multicentre, randomised, active comparator, parallel group study to compare the effect on cognition of adjunctive therapy with zonisamide versus sodium valproate. - COGZ: 2007-005313-19.* Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005313-19-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

68. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Explore the Safety And Tolerability of Doses of E2007 up to a Maximum of 12 mg In Patients with Refractory Partial Seizures: 2006-003702-26.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-208. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003702-26-LV>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

69. WHO ICTRP 2012. *An open-label extension study following a double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in paediatric partial onset seizures: 2007-000198-53.* Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000198-53-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

70. WHO ICTRP 2012. *Estudio doble ciego, controlado con placebo, con aumento gradual de dosis, en grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad de E2007 (perampanel) administrado como terapia adyuvante en pacientes con crisis parciales refractarias*: 2007-006169-33. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-306. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006169-33-ES>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

71. WHO ICTRP 2013. *A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTER, COMPARATIVE, FLEXIBLE DOSE TRIAL OF PREGABALIN VERSUS GABAPENTIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES*: 2007-003161-40. Pfizer Inc, East 42nd street, New York, NY 10017, USA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003161-40-PT>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

72. WHO ICTRP 2013. *Prospective trial of intravenous levetiracetam in patients with primary brain tumors and at least one symptomatic seizure who undergo biopsy or cytoreductive surgery. - HELLO-Study*: 2007-005063-96. University Hospital Tübingen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005063-96-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

73. WHO ICTRP 2014. *A study on the safety and effectiveness of study drug in reducing the number of seizures in subjects with epilepsy. The drug will be studied in young people aged from 12 to less than 18 years. It will assess if the drug has any effect on the ability to know, learn, perceive, recognize, remember, think and understand. Also, if it has effects on growth and development*: 2010-018518-56. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018518-56-LV>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

74. WHO ICTRP 2014. *An Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-escalation, Parallel-Group Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial seizures*: 2007-006170-28. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-307. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006170-28-CZ>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

75. WHO ICTRP 2014. *Research study to investigate an additional treatment for patients with epilepsy*: 2005-004293-24. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004293-24-SE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

76. WHO ICTRP 2015. *A research study to find out if people with Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures, by taking perampanel in addition to their normal epilepsy medicine(s), have fewer seizures and feel better. Either perampanel (real medicine) or placebo (pretend medicine that looks the same as the real medicine) will be given in addition to ordinary epilepsy medicines. Who gets which is decided randomly. There is an option to continue into the Follow-on (Extension) Phase of the study*: 2011-000265-12. Studiennummer des

Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000265-12-HU>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

77. WHO ICTRP 2015. *A Study to Demonstrate Bioequivalence Between 6 x 2 mg Tablets of Perampanel and a Single 12 mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects: NCT01240187.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-037. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01240187>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

78. WHO ICTRP 2015. *A Study to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interaction of Perampanel With Oral Contraceptives in Healthy Female Subjects: NCT01209858.*

Studiennummer des Sponsors: E2007-E044-029. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209858>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

79. WHO ICTRP 2015. *A Study With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Effect of Perampanel (E2007) on Cognition, Growth, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Adolescents: NCT01161524.* Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-235. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161524>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

80. WHO ICTRP 2015. *Controlled Randomized Stimulation Versus Resection (CoRaStiR): NCT00431457.* University Hospital G. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00431457>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

81. WHO ICTRP 2015. *E2007 Given as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00144690.* Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-206. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00144690>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

82. WHO ICTRP 2015. *HEAD-to-head evaluation of the antiepileptic drugs, levetiracetam versus sulthiame in a German multicentre, double-blind, controlled trial in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes: ISRCTN97864911 / NCT00471744.*

Studiennummer des Sponsors: HEAD-Studie. Hospital of the University of Munich, Dr. von Haunerschen Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN97864911>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

83. WHO ICTRP 2015. *Management and delivery of special neurological rehab: ISRCTN06469947.* Studiennummer des Sponsors: 7101. South London and Maudsley NHS Foundation Trust (SLaM) (UK) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN06469947>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

84. WHO ICTRP 2015. *Premenstrual Dysphoric Disorder and Antiepileptic Drugs: NCT00612235*. Beth Israel Deaconess Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00612235>, abgerufen am: 28.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
85. WHO ICTRP 2015. *To Evaluate the Effect of Perampanel on Objective and Subjective Sleep in Subjects With Insomnia and Partial Onset Seizures: NCT02220972*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-408. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220972>, abgerufen am: 28.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
86. WHO ICTRP 2016. *Effect of BGG492 on EEG in Patients With Photosensitive Epilepsy: NCT00784212*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00784212>, abgerufen am: 28.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
87. WHO ICTRP 2016. *Retrospective Evaluation of Perampanel in a French Neurology and Epileptology Department (Hospices Civil de Lyon): NCT02876289*. Studiennummer des Sponsors: 69HCL16_0556. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02876289>, abgerufen am: 28.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
88. WHO ICTRP 2017. *4-Year Open-Label Extension Phase of the Parallel-Group Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures: NCT00368472*. Studiennummer des Sponsors: E2007-A001-207. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368472>, abgerufen am: 28.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
89. WHO ICTRP 2017. *A Efficacy and Safety Study of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures: NCT01393743*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393743>, abgerufen am: 28.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
90. WHO ICTRP 2017. *Conversion to Monotherapy Study With Keppra XR for Partial Seizures: NCT00419094*. UCB Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00419094>, abgerufen am: 28.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
91. WHO ICTRP 2017. *Effects of Perampanel on Cognition and Electroencephalography in Patients With Epilepsy: NCT02900755*. Studiennummer des Sponsors: 1602-107-742. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02900755>, abgerufen am: 28.09.2020.
Ausschlussgrund: A1.
92. WHO ICTRP 2017. *Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Therapy for Refractory Partial Seizures in Children: 2007-001887-55*. BIAL - Portela & Ca, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001887-55-PT>,

abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

93. WHO ICTRP 2017. *Long Term Follow-up Study With Keppra XR (Levetiracetam XR) for Partial Seizures: NCT00419393*. UCB Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00419393>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

94. WHO ICTRP 2017. *Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: NCT02427607*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J000-341. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427607>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

95. WHO ICTRP 2017. *Open-label Study of Levetiracetam Intravenous Infusion in Children (1 Month-4 Years Old) With Epilepsy: NCT00505934*. UCB Pharma SA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00505934>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

96. WHO ICTRP 2017. *Perampanel for Treatment of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study: NCT02727101*. Studiennummer des Sponsors: Maes 008. Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02727101>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

97. WHO ICTRP 2017. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Perampanel Given as Monotherapy in Patients With Epilepsy: NCT02736162*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-504. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736162>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

98. WHO ICTRP 2017. *Trial to Assess Long-term Lacosamide (LCM) Monotherapy Use and Safety of LCM Monotherapy and Adjunctive Therapy for Partial-onset Seizures: NCT00530855*. UCB Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00530855>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

99. WHO ICTRP 2017. *Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide Monotherapy for Partial-onset Seizures: NCT00520741*. UCB BIOSCIENCES, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00520741>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

100. WHO ICTRP 2018. *A Global, Postmarketing Observational Safety Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Fycompa (Perampanel) as Add-on Therapy in Epilepsy Patients Aged Greater Than or Equal to 12 Years: NCT02033902*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-402. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033902>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

101. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Perampanel in Combination in Glioma-refractory Epilepsy*: NCT03636958. Studiennummer des Sponsors: 2018-13. Assistance Publique Hopitaux De Marseille (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03636958>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

102. WHO ICTRP 2019. *A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures*: JPRN-JapicCTI-121774. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121774>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A8.

103. WHO ICTRP 2019. *A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Retention Rate, Efficacy, Safety, and Tolerability of Carisbamate, Topiramate and Levetiracetam as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Onset Seizures - CaReS (Carisbamate Retention Study)*: 2007-002929-78. Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002929-78-GB>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A2.

104. WHO ICTRP 2019. *Correlation of Serum Level of Perampanel (PER) to Cerebrospinal Fluid (CSF) and Brain Tissue Levels of PER*: NCT04118829. Studiennummer des Sponsors: IRB-19-347. Carilion Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04118829>, abgerufen am:

28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

105. WHO ICTRP 2019. *Effectiveness and safety assessment of add-on therapy of perampanel for epilepsy patients*: JPRN-UMIN000026880. Juntendo University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026880>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

106. WHO ICTRP 2019. *Evaluation of efficacy and safety of perampanel in post-operative glioma patients with epilepsy*: JPRN-UMIN000026095. Kindai University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026095>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

107. WHO ICTRP 2019. *Fycompa Titration Intervals and Effects on Retention Rate*:

NCT03457129. Studiennummer des Sponsors: *Fycompa Titration IIS*. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457129>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

108. WHO ICTRP 2019. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adolescence Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures*: JPRN-JapicCTI-194745 / NCT03059381. Studiennummer des Sponsors:

E2007-M081-503. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194745>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

109. WHO ICTRP 2019. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: JPRN-JapicCTI-194744 / NCT03059329*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-502. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194744>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

110. WHO ICTRP 2019. *Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects: JPRN-JapicCTI-152925*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152925>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

111. WHO ICTRP 2019. *Perampanel for the control of glioma associated seizures - efficacy and safety: ACTRN12617000078358*. Melbourne Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000078358>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

112. WHO ICTRP 2019. *Perampanel for the prevention of post-stroke epilepsy- efficacy and safety: ACTRN12618001984280*. Alfred Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001984280>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

113. WHO ICTRP 2019. *Perampanel for the prevention of glioma associated seizures - efficacy and safety: ACTRN12617000073303*. Melbourne Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000073303>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

114. WHO ICTRP 2019. *Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Fycompa in Routine Clinical Care of Patients With Epilepsy: NCT03208660*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-506. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208660>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

115. WHO ICTRP 2020. *A research study to find out if people with Primary Generalized: CTRI/2012/08/002859 / NCT01393743*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-332. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002859>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

116. WHO ICTRP 2020. *A study done to determine the concentration of the investigational drug, perampanel (E2007) (called, "Study Drug") in the child's blood over a period of time: 2013-005391-17*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: [http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005391-](http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005391-17)

17-LV, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

117. WHO ICTRP 2020. *A Study of Intravenous Perampanel in Japanese Participants With Epilepsy: JPRN-JapicCTI-184226 / NCT03754582*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-240. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184226>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

118. WHO ICTRP 2020. *A Study of Intravenous Perampanel in Japanese Participants With Epilepsy: NCT03754582*. Studiennummer des Sponsors: E2007-J081-240. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03754582>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

119. WHO ICTRP 2020. *A Study to Assess Safety and Efficacy of Perampanel in Indian Participants as an Adjunctive Treatment in Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalized Seizures in Participants With Epilepsy Aged 12 Years or Older: NCT03836924*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M091-508. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836924>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

120. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fycompa(r) (Perampanel) as Add-on Therapy in Participants With Epilepsy: NCT04230044*.

Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-411. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230044>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

121. WHO ICTRP 2020. *A study to evaluate efficacy and safety of perampanel when administered together with other current antiepileptic medications in children with epilepsy: 2018-004456-38*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004456-38-CZ>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

122. WHO ICTRP 2020. *A study to evaluate efficacy and safety of perampanel when administered together with other current antiepileptic medications in children with epilepsy: 2018-004456-38*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004456-38-DE>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

123. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Perampanel Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Participants With Childhood Epilepsy: NCT04015141*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-236. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015141>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

124. WHO ICTRP 2020. *A Study to Investigate Dosage, Effectiveness, and Safety of Perampanel When Used as First Add-on Therapy in Participants ≥ 12 Years With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization or With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures Associated With Idiopathic Generalized Epilepsy: NCT04252846*.

Studiennummer des Sponsors: E2007-M044-512. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252846>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A5.

125. WHO ICTRP 2020. *Australian Cerebral Palsy Child: a prospective cohort study of motor development and brain structure in young children with cerebral palsy: ACTRN12612001269820*. Professor Roslyn Boyd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001269820>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

126. WHO ICTRP 2020. *Cognitive effects of adjunctive perampanel in patients with refractory epilepsy: an open-label, comparative study: JPRN-UMIN000025026*. Department of Neurology, Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025026>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

127. WHO ICTRP 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adolescence Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059381*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-503. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059381>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

128. WHO ICTRP 2020. *Investigation of the Clinical Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Fycompa Tablets in Adult Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures (With or Without Secondary Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures: NCT03059329*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M081-502. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059329>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

129. WHO ICTRP 2020. *Perampanel Titration and Cognitive Effects: NCT04417907*. Studiennummer des Sponsors: 54358. Kimford Jay Meador (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04417907>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

130. WHO ICTRP 2020. *Pharmacokinetic Study With an Oral Suspension of Perampanel as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Epilepsy: NCT02914314*. Studiennummer des Sponsors: E2007-G000-238. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914314>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

131. WHO ICTRP 2020. *Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics: NCT03196466*. Studiennummer des Sponsors: NI17009HLJ. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196466>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A4.

132. WHO ICTRP 2020. *Post Marketing Study of Perampanel in Patients with Epilepsy: CTRI/2019/01/016844*. Studiennummer des Sponsors: 12-64/13-DC. Eisai Pharmaceutical India Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/016844>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

133. WHO ICTRP 2020. *Post-market Study of AMPA Receptor Antagonists for Epilepsy Patients in Hong Kong: NCT03457961*. Studiennummer des Sponsors: 2016-HL-001. Chinese University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457961>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

134. WHO ICTRP 2020. *Post-Marketing Surveillance Study of Fycompa Film-coated Tablets in Korean Patients: NCT02722590*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-505. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722590>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

135. WHO ICTRP 2020. *Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Perampanel Added to Monotherapy in Participants With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization: NCT02726074*. Studiennummer des Sponsors: E2007-M065-412. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726074>, abgerufen am: 28.09.2020.

Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-190 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 4-190 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-189: (Anhang) Studiendesign und -methodik für Studie 311

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	Bei Studie 311 handelt es sich um eine multizentrische Open-Label Phase III-Studie mit einer Extensions-Phase zur Evaluierung des Verhältnisses von Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der oralen Perampanel-Suspension bei Verabreichung als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten (Alter 4 bis < 12 Jahre) mit unzureichend kontrollierten fokalen oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.
Einleitung		
2	Hintergrund	Ziel der Zulassungsstudie war die Evaluation des Verhältnisses von Sicherheit, Verträglichkeit und Expositionswirksamkeit der oralen Perampanel-Suspension bei Verabreichung als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten (Alter 4 bis < 12 Jahre) mit unzulänglich kontrollierten fokalen oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.
Methoden		
3	Teilnehmer (z.B. Einschlusskriterien, Sampling Methode, Rekrutierungsaufbau)	Einschlusskriterien: • Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung oder mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen entsprechend der Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE) von 1981. Die Diagnose sollte mindestens sechs Monate vor Visite 1 anhand der klinischen Vorgeschichte in Verbindung mit einem Elektroenzephalogramm (EEG) erfolgt sein. Normale interiktale EEGs wurden akzeptiert, wenn der Patient andere Diagnosekriterien erfüllte, wie zum Beispiel eine hinreichend belegte klinische Vorgeschichte seiner Epilepsie. • Weibliche oder männliche Patienten im Alter von vier bis <12 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. • Patienten mit einem Mindestgewicht von 16 kg. • Patienten mit einer Computertomographie (CT) oder einer Magnetresonanztomographie (MRT) vor Visite 1, die eine progressive Erkrankung als Ursache für die Epilepsie ausschloss. • Patienten mit mindestens einem fokalen oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfall innerhalb von 12 Wochen ± drei Tage (vier Wochen ± drei Tage in Japan) vor Visite 2. Bei fokalen Anfällen zählten dabei nur einfach-fokale Anfälle mit motorischen Symptomen, komplex-fokale Anfälle und komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten, die mit einem, maximal mit bis zu drei zugelassenen Antiepileptika (AEDs) in stabiler Dosierung behandelt wurden. Die Dosierungen mussten mindestens vier Wochen vor Visite 1 stabil gewesen sein. Für den Fall, dass ein neues AED-Regime für einen Patienten eingeleitet wurde, mussten die Dosis vor Visite 1 mindestens acht Wochen lang stabil gewesen sein. Nur eines dieser Medikamente durfte eine Enzym-induzierende Substanz sein (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin oder Eslicarbazepin; ein Vagusnervstimulator wurde als einer der drei erlaubten AEDs gezählt). Ausschlusskriterien: • Weibliche Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Screenings oder zu Baseline stillten oder schwanger waren (dokumentiert mit einem positiven beta-humanen Choriongonadotropin [β-hCG] - Test mit einer minimalen Empfindlichkeit von 25 IU/L oder äquivalenter Einheit zu β-hCG). Eine separate Auswertung zu Baseline war erforderlich, falls der Schwangerschaftstest mit negativem Ergebnis mehr als 72 Stunden vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt wurde. • Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter, die innerhalb von 30 Tagen vor Studieneintritt ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten oder nicht zustimmten über die gesamte Studiendauer und 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation eine hoch effektive Verhütungsmethode zu verwenden (z.B. totale Abstinenz, ein Intrauterinsystem, eine Doppelbarrierenmethode [wie Kondom plus Diaphragma mit Spermizid], ein Verhütungsimplantat, ein orales Verhütungsmittel oder ein vasktomierter Partner mit bestätigter Azoospermie). Wenn die Patientin aktuell abstinent war, musste sie zustimmen, eine Doppelbarrierenmethode, wie oben beschrieben, zu verwenden, falls sie während der Studie oder 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation wieder sexuell aktiv wird. Patientinnen, die ein hormonelles Verhütungsmittel verwendeten, jedoch mindestens vier Wochen vor Verabreichung von Perampanel keine stabile Dosis des hormonellen Verhütungsmittels erhielten und nicht damit einverstanden waren dasselbe Verhütungsmittel während der Studie und 28 Tage nach Beendigung der Studie zu verwenden. • Aktuelles Auftreten oder Vorgeschichte von Pseudo-Anfällen (psychogene nicht-epileptische Anfälle) innerhalb von etwa fünf Jahren vor Visite 1. • Vorgeschichte eines Status epilepticus, der einen Krankenhausaufenthalt in den sechs Monaten vor Visite 1 erforderte. • Eine instabile psychiatrische Erkrankung, die die Fähigkeit der Studienteilnehmer, an der Studie teilzunehmen, verzerrt oder die den Abschluss der im Studienprotokoll spezifizierten Tests verhindern könnte (z.B. signifikantes Suizidrisiko, einschließlich suizidalem Verhalten und Gedanken innerhalb

		von sechs Monaten vor Visite 1, aktuelle psychotische Störung, akute Manie). • Jegliche Suizidgedanken mit Absicht zur Durchführung ungeachtet ob mit oder ohne konkrete Planung innerhalb von sechs Monaten vor Visite 2 (d.h. Beantwortung der Fragen 4 oder 5 zum Abschnitt Suizidgedanken des C-SSRS mit "Ja") bei Personen ab sechs Jahren. • Wenn innerhalb von sechs Monaten nach Visite 1 eine operative Behandlung der Epilepsie geplant und/oder bestätigt wurde. Diejenigen Patienten, für die eine "gescheiterte" operative Behandlung ihrer Epilepsie in der Vorgeschichte dokumentiert wurde, durften teilnehmen. • Nachweis einer klinisch bedeutsamen Erkrankung (z.B. Herz-, Atemwegs-, Magen-Darm-Erkrankung, Nierenerkrankung), die nach Ansicht des/der Prüfarzte die Sicherheit des Patienten oder die Studiaauswertungen beeinträchtigen könnte. • Nachweis einer mittleren oder schweren Niereninsuffizienz, definiert durch eine geschätzte glomeruläre Filtrationsraten von 31 bis < 60 mL/min bzw. < 30 mL/min. • Nachweis einer signifikanten aktiven Lebererkrankung. Eine stabile Erhöhung der Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) aufgrund von Begleitmedikamenten war zulässig, wenn sie weniger als das Dreifache der Obergrenze des Normalwerts (ULN) betrug. • Nachweis einer signifikanten aktiven hämatologischen Erkrankung; die Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) von gleich oder kleiner als 2500/μL ($2,50 \times 10^9$/L), oder eine absolute Neutrophilenzahl von gleich oder kleiner als 1000/μL ($1,00 \times 10^9$/L). • Das Vorhandensein einer klinisch signifikanten EKG-Anomalie, einschließlich eines verlängerten korrigierten QT-Intervalls (QTc), das als größer als 450 ms definiert ist. • Eine progressive Erkrankung des zentralen Nervensystems, einschließlich degenerativer Erkrankungen des zentralen Nervensystems und progressiver Tumore. • Multiple Arzneimittelallergien oder eine schwere Arzneimittelreaktion auf ein AED, einschließlich dermatologischer (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom), hämatologischer oder organotoxischer Reaktionen. • Begleitende Anwendung von Felbamat als AED für weniger als zwei Jahre oder wenn die Dosis vor Visite 1 mindestens 8 Wochen lang nicht stabil war. Es darf keine Vorgeschichte von WBC-Zählungen 2.500/μL ($2,50 \times 10^9$/L) oder weniger, Blutplättchen, Leberfunktionstests (LFTs) über dem Dreifachen des ULN oder andere Anzeichen einer Leber- oder Knochenmarkdysfunktion unter Behandlung mit Felbamat aufgetreten sein. Wenn die Studienteilnehmer in der Vergangenheit Felbamat erhalten haben, muss dieses acht Wochen vor Visite 1 abgebrochen worden sein, um zur Studienteilnahme berechtigt zu sein. • Begleitende Gabe von Vigabatrin: Personen, die in der Vergangenheit Vigabatrin eingenommen haben, müssen vor Visite 1 mindestens fünf Monate lang kein Vigabatrin bekommen haben. Unterlagen müssen belegen, dass bei diesen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten keine mit Vigabatrin verbundenen klinisch signifikanten Anomalien in einem visuellen Perimetrie-Test aufgetreten sind. • Begleitende Einnahme von Cannabinoiden. • Verwendung von Benzodiazepinen für Epilepsie, falls Benzodiazepin vor Visite 1 länger als vier Wochen nicht in einer stabilen Dosis gegeben wurde. Die Verwendung von Benzodiazepinen als Notfallmedikament zur Anfallskontrolle war erlaubt, jedoch war die intermittierende Verwendung von Benzodiazepinen für jede andere Indikation (z.B. Angst/Schlafstörungen) verboten. • Ein Vagusnervstimulator, der weniger als fünf Monate vor Visite 1 implantiert wurde, oder dessen Parameter weniger als vier Wochen vor Visite 1 verändert wurden (oder während des Studienverlaufs). • Bei einer ketogenen Ernährung, bei der die Ernährung mindestens vier Wochen vor Visite 1 kein stabiles Regime war. • Vorgeschichte oder eine begleitende Erkrankung, die nach Ansicht des/der Prüfarztes die Teilnahme des Studienteilnehmers an einer klinischen Studie ausschloss oder die Fähigkeit des Teilnehmers zum sicheren Abschluss der Studie beeinträchtigte. • Patienten, die zuvor an einer klinischen Studie zu Perampanel teilgenommen haben. Patienten, die für mehr als zwei Monate Perampanel bekommen hatten oder deren Behandlung mit Perampanel auf Grund von AEs eingestellt wurde. • Patienten, die an einer Studie teilgenommen hatten, wobei die Verabreichung des Prüfpräparats oder -gerätes innerhalb von vier Wochen vor Visite 1 oder innerhalb von etwa fünf Halbwertszeiten des vorherigen Prüfpräparats gelegen sein muss, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. • Studienteilnehmer mit seltenen erblichen Stoffwechselstörungen wie Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption.
4	Intervention	Die Studie bestand aus drei Phasen: Vorbehandlungsphase: Dauer: vier Wochen ± drei Tage außerhalb von Japan bzw. volle vier Wochen ± drei Tage in Japan • Die Eignung für die Studie wurde anhand der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. • Die Studienteilnehmer wurden nach Alter stratifiziert (4 bis < 7 Jahre, ≥ 7 bis < 12 Jahre), wobei mindestens 30 % der Studienteilnehmer für die Gruppe der 4 bis < 7 Jahre alten Studienteilnehmer geplant waren. • In den 12 Wochen vor Visite 2 mussten die Patienten auf einer stabilen Dosierung ihres aktuellen begleitenden AED(s)-Regimes sein. • In den 12 Wochen vor Visite 2 mussten die Patienten einen oder mehrere fokale oder primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Vier Wochen vor Visite 1 wurden für jeden Patienten Daten zur Anfallshäufigkeit erhoben. Behandlungsphase: Dauer: bis zu 27 Wochen - Die Behandlungsphase bestand aus drei einzelnen Phasen, der Titrations-, der Erhaltungs- und der Nachbeobachtungs-Phase. - Die Studienmedikation war Perampanel als orale Suspension in der Wirkstärke 0,5 mg/ml. - Die Suspension wurde täglich oral entsprechend des individuellen Körpergewichts des Patienten verabreicht. Die Einnahme erfolgte vor dem Zubettgehen. Titration-Phase: Dauer: bis zu 11 Wochen - Während der Titrationsphase erhielten die Patienten einmal täglich Perampanel als orale Suspension. Bei Patienten, deren Basistherapie keine enzyminduzierenden AEDs enthielt, wurde, gemäß ihrem individuellen klinischen Ansprechen, in einzelnen Wochenschritten auf eine Tagesdosis von 8 mg/Tag auftitriert. Bei Patienten, deren Basistherapie ein enzyminduzierendes AED enthielt, wurde, gemäß ihrem individuellen klinischen Ansprechen, in einzelnen Wochenschritten auf eine Tagesdosis von 12 mg/Tag hochtitriert. Mit Ausnahme der Studienteilnehmer aus Japan konnte diese Dosis bei guter Verträglichkeit und unter der Annahme, dass der jeweilige Patient von einer weiteren Dosiserhöhung profitierte, überschritten werden. Erhaltungs-Phase: Dauer: bis zu 12 Wochen - Während der Erhaltungs-Phase nahmen die Patienten weiterhin einmal täglich Perampanel als orale Suspension in der Dosierung ein, die sie am Ende der Titrations-Phase erreicht hatten. - Während der gesamten Behandlungsdauer (Titration- und Erhaltungs-Phase) wurden alle Dosierungsanpassungen basierend auf einem präspezifizierten Titrationsschema durch eine Dosisstufe nach oben oder unten vorgenommen. - Patienten, die eine Dosierung von 2 mg nicht tolerierten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Nachbeobachtungs-Phase: Dauer: vier Wochen ($\pm$ sieben Tage) nach Verabreichung der letzten Studienmedikation - Patienten, die die Extensions-Phase beendet hatten, nicht in die Extensions-Phase übergingen oder die Studie abbrachen, mussten die Nachbeobachtungs-Phase durchlaufen. - In der Nachbeobachtungs-Phase erhielten die Patienten keine Studienmedikation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Offene Anschlussstudie: Dauer: bis zu 29 Wochen (Erhaltungs-Phase) und bis zu vier Wochen ($\pm$ sieben Tage) (Nachbeobachtungs-Phase). Es konnten diejenigen Studienteilnehmer in die offene Anschlussstudie übertreten, die die Behandlungsphase vollständig, d.h. inklusive aller Visiten, durchlaufen hatten.
5	Ziele	Primäres Ziel: • Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel als orale Suspension als Zusatztherapie bei Kindern (4 bis < 12 Jahre) mit unzureichend kontrollierten fokalen oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Sekundäre Ziele: • Charakterisierung der PK von Perampanel und des Zusammenhangs zwischen der Perampanel-Plasma-Konzentrationen, Wirksamkeit und Sicherheit unter Verwendung einer Population PK/PD-Modellierung. • Bewertung der Auswirkungen von Perampanel auf Kognition, Verhalten, visuomotorische Fähigkeiten sowie Wachstum und Entwicklung bei Kindern während einer kurzfristigen (23 Wochen) und langfristigen (bis zu 52 Wochen) Behandlung. • Bewertung der Häufigkeit von EEG-Anomalien im Wach- und Schlafzustand während der 52-wöchigen Behandlungszeit. • Bewertung von Selbstmordgedanken und des Selbstmordverhaltens bei Kindern von sechs Jahren bis < 12 Jahren, gemessen anhand der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) innerhalb der 52-wöchigen Behandlungsdauer. • Bewertung der Wirksamkeit von Perampanel, gemessen an der mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit innerhalb von 28 Tagen, am Anteil der Ansprechraten ($\geq 25\%$, $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$) und am Anteil der Personen, die für fokale und primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle Anfallsfreiheit erlangten. • Bewertung der Wirksamkeit von Perampanel bei fokalen Anfällen in japanischen Studienteilnehmer in der vorliegenden Studie im Vergleich zu Placebo aus der Studie E2007-J000-335 (Studie 335). • Zur Beurteilung der Auswirkungen von Perampanel auf den Clinical Global Impression (CGI), gemessen am CGI of Change (CGIC). Explorative Ziele: • Auswirkungen von Perampanel auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern unter Verwendung der EuroQol 5 Dimensions-Youth Skala (EQ-5D-Y).

6	Zielkriterien	Kriterien der Wirksamkeit: Die Wirksamkeit wurde anhand von Anfallszahlen und -typen bewertet, die in ein Anfallstagebuch eingetragen wurden. Die Tagebücher wurden bei jeder Visite an alle Studienteilnehmer ausgegeben. Das Tagebuch sollte täglich von den Eltern/Betreuern ausgefüllt werden. Alle Anfälle wurden dokumentiert. Bei jeder Visite wurden die Eltern/Betreuer vom Personal in die Durchführung des Tagebuchs eingewiesen und daran erinnert, dass das Tagebuch bei den nächsten Visiten abgegeben werden muss. Um eine korrekte Klassifizierung der Anfälle zu gewährleisten, wurde das Tagebuch durch den medizinisch qualifizierten Prüfarzt überprüft. Eltern/Betreuer wurden beraten, wenn die Führung des Tagebuchs nicht zufriedenstellend war (d.h. wenn drei oder mehr aufeinanderfolgende tägliche Tagebucheinträge verpasst wurden). Kriterien der Sicherheit: Die Sicherheit wurde durch Überwachung und Aufzeichnung aller UEs und SUEs, regelmäßige Überwachung der Hämatologie, Blutchemie und Urinwerte, regelmäßige Messung von Vitalparametern und EKGs sowie Durchführung körperlicher und neurologischer Untersuchungen bewertet. Wachstum und Entwicklung wurden anhand von Gewicht, Größe, Schilddrüsenfunktionstests und insulinähnlichem Wachstumsfaktor-1 (IGF-1) bewertet. Kognitive Tests wurden anhand des Aldenkamp-Baker neuropsychological assessment schedule [ABNAS], des Verhaltensfragebogens Child Behavior Check List [CBCL] und visuomotorische Fertigkeitstests mit dem Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) durchgeführt. Eine Bewertung von Suizidgedanken und des suizidalen Verhaltens unter Verwendung des C-SSRS wurde während der gesamten Studie für Personen durchgeführt, die zum Zeitpunkt der Zustimmung sechs Jahre und älter waren. Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurden bei Studienteilnehmer unter sechs Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligung/Zustimmung aufgrund des klinischen Eindrucks überwacht. Ein EEG wurde über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde bis zu zwei Stunden im Wach- und Schlafzustand durchgeführt. Kriterien der Unerwünschten Ereignisse: Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Studienteilnehmer, dem die Studienmedikation verabreicht wurde. Das Ereignis muss nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel aufweisen. Für die Studie 311 ist das Studienmedikament Perampanel. Die Kriterien für die Identifizierung von UEs waren: • Jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefunds), jedes Symptom oder jede Krankheit, die zeitlich mit der Verwendung des Studienmedikaments in Verbindung steht, unabhängig davon, ob dieses in Zusammenhang mit dem Studienmedikament steht oder nicht. • Jede neue Krankheit oder Verschlimmerung einer bestehenden Krankheit. • Jede Verschlechterung der nicht protokollpflichtigen Messungen eines Laborwertes oder eines anderen klinischen Tests (z. B. EKG oder Röntgenbild), die zu Symptomen, einer Änderung der Behandlung oder einem Abbruch des Studienmedikaments führte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Wiederauftreten einer intermittierenden Erkrankung (z. B. Kopfschmerzen), die keine Vorbehandlung aufweist (Baseline). • Eine Laborergebnisanomalie wurde dann als UE angesehen, wenn die identifizierte Laborwertanomalie zu irgendeiner Art von Intervention, Entzug des Studienmedikaments oder Einbehaltung des Studienmedikaments führte, unabhängig davon, ob es im Protokoll vorgeschrieben ist oder nicht. Alle UEs, unabhängig von einem Kausalzusammenhang von einem Studienmedikament oder -verfahren, wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur letzten Visite und 28 Tage nach dem Abbruch der Studie aufgezeichnet. SUEs wurden innerhalb eines Zeitraums von 28 Tagen nach der letzten Dosis erfasst. Anormale Laborwerte wurden nicht als separate UEs aufgeführt, wenn sie als Teil des klinischen Syndroms betrachtet wurden, das als UE gemeldet wurde. Es lag in der Verantwortung des Prüfarztes, alle Laborergebnisse aller Studienteilnehmer zu überprüfen und festzustellen, ob sie ein UE darstellen. Abnormale EKG-(QTc)-Ergebnisse, wenn sie nicht anderweitig als Teil eines klinischen Symptoms betrachtet wurden, das als UE berichtet wurde, wurden als UE betrachtet, wenn das QTc-Intervall mehr als 450 ms betrug und es einen Anstieg von mehr als 60 ms gegenüber der Baseline gab. Jede EKG-Anomalie, welche der Prüfarzt als UE betrachtete, wurde als solche gemeldet. Es lag in der Verantwortung des Prüfarztes, die Ergebnisse des C-SSRS in allen Studienteilnehmer zu überprüfen und festzustellen, ob ein Ergebnis ein UE darstellt.
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	Eine Stichprobengröße von mindestens 160 Studienteilnehmer (mit bis zu 40 Studienteilnehmer mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen) wurde als ausreichend zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit in dieser Altersgruppe (Alter 4 bis < 12 Jahre) angesehen. Diese Stichprobengröße entsprach der Gesamtzahl der Jugendlichen, die an den vier globalen Phase-III-Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien in den Anwendungsgebieten fokale Anfälle und primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle teilgenommen haben. Hinsichtlich der Zulassung in Japan wurde festgestellt, dass eine Stichprobengröße von 65 in Japan eingeschriebenen Studienteilnehmer eine statistische Power von 80 % hat, eine geringere Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber der Placebo-Gruppe der Studie 335 auszuschließen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Studie 311 ist eine offene, einarmige Open-Label-Studie. Es gab daher keine Randomisierung in dieser Studie. Alle Studienteilnehmer, die eine unterzeichnete Einverständniserklärung zur Teilnahme an dieser Studie vorlegten und alle Einschlusskriterien erfüllten, erhielten Perampanel als orale Suspension mit der Wirkstärke 0,5 mg/mL.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene einarmige Studie. Somit war eine Verblindung für diese Studie nicht notwendig.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Safety Analysis Set (SAS): Das Safety Analyse Set umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Bewertung zu Sicherheit und Verträglichkeit nach der Verabreichung verfügbar war. Full Analysis Set (FAS): Das Full Analysis Set umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Bewertung der Wirksamkeit nach der Verabreichung verfügbar war. PK Analysis Set: Das PK Analysis Set umfasste alle Patienten mit mindestens einer quantifizierbaren Messung der Perampanel-Konzentration und einer ausreichend dokumentierten Dosierungshistorie. PK / PD Analysis Set: Das PK / PD Analysis Set umfasste alle Patienten, die Perampanel erhalten haben und für die Daten zur Anfallshäufigkeit, Kognition oder zu UEs mit einer Dosierungshistorie vorlagen und für die mindestens eine quantifizierbare Messung der Perampanel-Konzentration vorlag.
11	Statistische Methoden	Analysen der Sicherheit und Verträglichkeit: Alle Analysen der Sicherheit und Verträglichkeit wurden im SAS durchgeführt. Die Sicherheitsdaten wurden gemäß des „as treated-Prinzips“ unter Verwendung von deskriptiven Statistiken (z. B. n, Mittelwert, SD, Median, Minimum, Maximum für kontinuierliche Variablen; n [%] für kategorische Variablen) ausgewertet. Die Auswertung schließt eine Auswertung nach Altersgruppen (4 bis < 7 Jahre, ≥ 7 bis < 12 Jahre), nach Krankheitskohorten (Fokale Anfälle, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle und generalisierte Anfälle) und nach Vorhandensein bzw. Abwesenheit von enzyminduzierenden AEDs in der Basistherapie ein. Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit beinhalten Auswertungen der UEs, der klinischen Laborwerte, der Vitalparameter, der EKG-Ergebnisse, der C-SSRS, der Wachstumsparameter, der CBCL, des LGPT und des EEG. Als erster Studientag für alle Auswertungen der Sicherheit und Verträglichkeit wurde das Datum der ersten Dosis der Studienmedikation festgesetzt. Analysen der Wirksamkeit: Die Analysen zur Wirksamkeit wurden im FAS durchgeführt. Die Wirksamkeitsanalysen umfassen deskriptive Analysen der Veränderung der Anfallsfrequenz pro 28 Tage gegenüber dem Wert zu Studienbeginn. Die Auswertung schließt eine Auswertung nach Altersgruppen (4 bis < 7 Jahre, ≥ 7 bis < 12 Jahre), nach Krankheitskohorten (Fokale Anfälle, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle und generalisierte Anfälle) und nach Vorhandensein bzw. Abwesenheit von enzyminduzierenden AEDs in der Basistherapie ein. Die Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber dem Studienbeginn wurde für die Anfallsformen wie folgt definiert: Kohorte der Patienten mit fokalen Anfällen: • Gesamtanzahl der Anfälle, einschließlich fokaler Anfälle, generalisierter Anfälle und anderer Anfälle.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Gesamtanzahl der fokalen Anfälle, einschließlich einfach fokaler Anfälle mit und ohne motorische Symptome, komplex fokale Anfälle und komplex fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung. • Gesamtanzahl der komplex fokalen Anfälle. Subpopulation der Patienten mit sekundär generalisierten fokalen Anfälle der Kohorte der Patienten mit fokalen Anfällen: • Gesamtanzahl der komplex fokalen Anfälle mit sekundärer Generalisierung. Kohorte der Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen: • Gesamtanzahl der Anfälle, einschließlich primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle, Absencen, myoklonischer Anfälle und anderer Anfälle. • Gesamtanzahl der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle. • Gesamtanzahl der Absencen. • Gesamtanzahl der myoklonischen Anfälle. Studienteilnehmer, die die Hauptstudie abgeschlossen hatten und während der Erhaltungs-Phase keinen Anfall hatten, werden als anfallsfrei gewertet. Die Ansprechrate und der Anteil der Personen, die keine Anfälle hatten, wurden mittels Zählung der Häufigkeit (Anzahl und Prozentsatz) ausgewertet. Die Auswertung schließt eine Auswertung nach Altersgruppen (4 bis < 7 Jahre, ≥ 7 bis < 12 Jahre), nach Krankheitskohorten (Fokale Anfälle, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle und generalisierte Anfälle) und nach Vorhandensein bzw. Abwesenheit von enzyminduzierenden AEDs in der Basistherapie ein. Der CGIC wurde mittels Zählung der Häufigkeit (Anzahl und Prozentsatz) ausgewertet. Die Auswertung schließt eine Auswertung nach Altersgruppen (4 bis < 7 Jahre, ≥ 7 bis < 12 Jahre), nach Krankheitskohorten (Fokale Anfälle, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle und generalisierte Anfälle) und nach Vorhandensein bzw. Abwesenheit von enzyminduzierenden AEDs in der Basistherapie ein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Überprüfte Studienteilnehmer: 208 In die Hauptstudie aufgenommene Studienteilnehmer: 180 Mit Perampanel behandelte Studienteilnehmer: 180 Kohorte der Patienten mit fokalen Anfällen (POS): 149 Kohorte der Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (PGTC): 31 46 Studienteilnehmer gehören der Altersgruppe 4 bis < 7 Jahre an. 134 Studienteilnehmer gehören der Altersgruppe 7 bis < 12 Jahre an. In das Safety Analysis Set wurden 180 Studienteilnehmer aufgenommen. In das Full Analysis Set wurden 180 Studienteilnehmer aufgenommen.
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie 311 wurde vom 16. November 2016 bis zum 20. Juli 2018 durchgeführt- Der erste Patient wurde am 16. November 2016 in die Studie aufgenommen. Der Datenschnitt für die Analysen war der 20. Juli 2018. Das Studienende war der 26. März 2020.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Siehe Modul 4.3.2.3.2
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Alle 180 Patienten wurden sowohl hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit als auch hinsichtlich der Wirksamkeit von Perampanel ausgewertet.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Siehe Modul 4.3
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend.
19	Unerwünschte Wirkungen	Siehe Modul 4.3
Diskussion		
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Studienergebnisse zeigten ein sehr gutes Ansprechen der Patienten auf die Behandlung mit Perampanel. Von den Studienteilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben, erreichten 17 (11,5 %) der Patienten mit fokalen Anfällen zu Studienbeginn Anfallsfreiheit und 12 (54,5 %) der Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zu Studienbeginn Anfallsfreiheit.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die CGIC-Ergebnisse zeigten, dass bei der Mehrheit der Studienteilnehmer eine Verbesserung zum Ende der Studie gegenüber dem Wert zum Studienbeginn auftrat. Die Ergebnisse des ABNAS, der CBCL und des LGPT zeigten, dass in den 23 Wochen nach Therapiebeginn mit Perampanel als Zusatztherapie keine signifikante Verschlechterung der Kognition, des Verhaltens oder der Geschicklichkeit eingetreten ist. Die Zusatztherapie mit Perampanel führte innerhalb von 23 Wochen nach Therapiebeginn auch nicht zu signifikanten Effekten auf die Größe, das Gewicht oder die hormonelle Situation der Kinder. Das Sicherheitsprofil von Perampanel ist akzeptabel und entspricht den, auf den Zulassungsstudien bei Erwachsenen basierenden, Erwartungen.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.
22	Bewertung der Evidenz	Nicht zutreffend
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

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

Auf Grund des einarmigen Studiendesigns der Studie 311 wurde der Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß TREND erstellt.

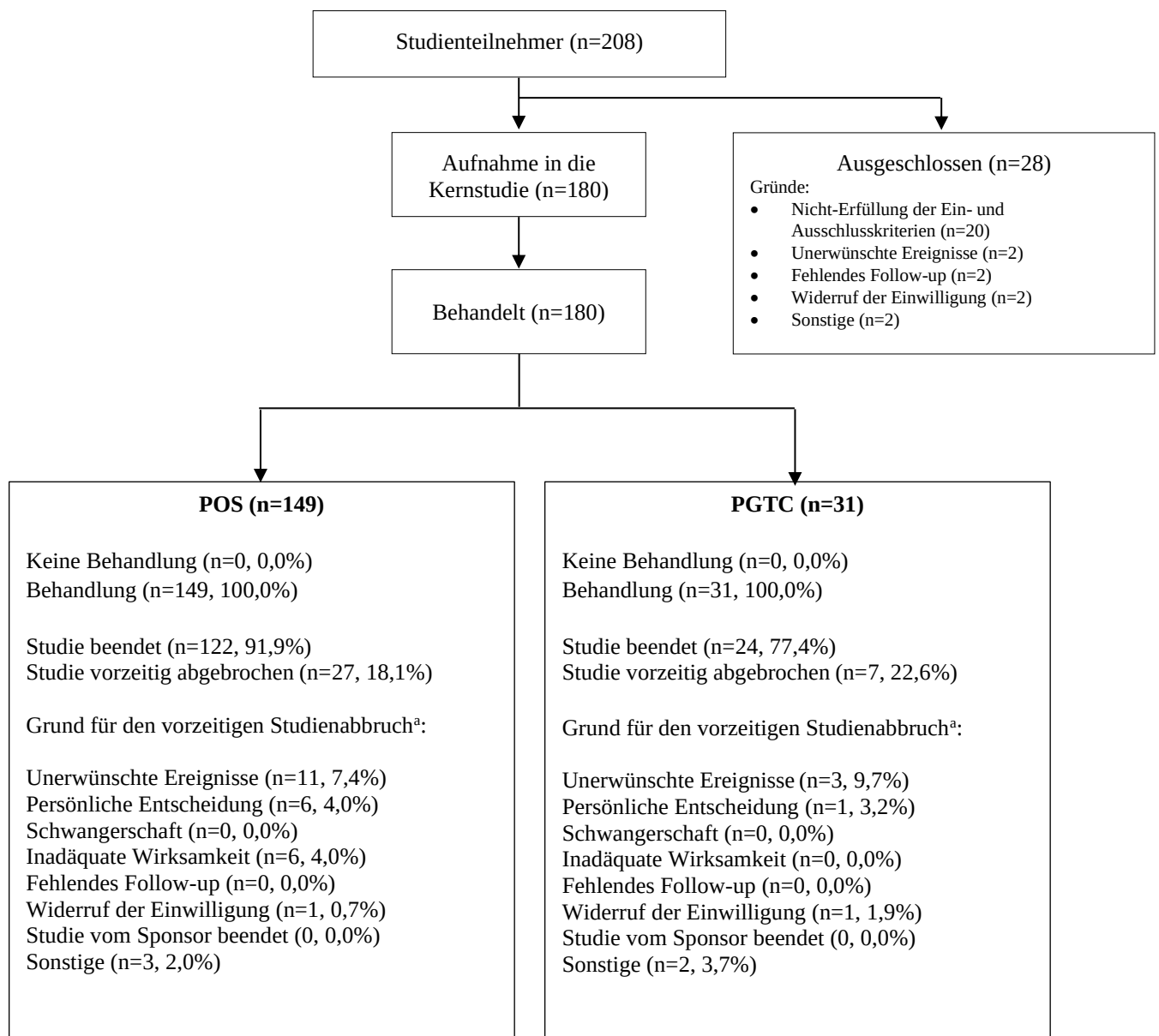


Abbildung 7: Flow Chart Studie 311

CRF: Fallstudienformular (case report form)

Tabelle 4-190: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 232

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	Bei Studie 232 handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, Open-Label Phase-II-Pilotstudie mit einer Verlängerungsphase zur Evaluierung der Pharmakokinetik (PK) und zur Generierung von Daten zur vorläufigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Perampanel (E2007) als orale Suspension als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit Epilepsie.
Einleitung		
2	Hintergrund	Die Studie wurde zur Evaluierung der PK und zur Generierung von Daten zur vorläufigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Perampanel als orale Suspension als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit Epilepsie durchgeführt.
Methoden		
3	Teilnehmer (z.B. Einschlusskriterien, Sampling Methode, Rekrutierungsaufbau, Studienzentren)	Einschlusskriterien: • Weibliche oder männliche Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung • Schriftliche Einwilligung nach vorheriger Aufklärung, die von den Eltern/Betreuern vor Studienbeginn oder der Durchführung von Studienmaßnahmen unterzeichnet wurde. Eine schriftliche, mündliche oder eine gleichwertige (z. B. Gebärdensprache) Zustimmung von den Personen im Alter von ≥ 7 bis < 12 Jahren war ebenfalls erforderlich. • Der Elternteil/Betreuer galt als zuverlässig und war bereit, während des Studienzeitraums zur Verfügung zu stehen, um Anfälle zu erfassen und unerwünschte Ereignisse (UEs) für den Patienten zu melden. • Minimalgewicht von 10 kg • Diagnostizierte Epilepsie mit jeder Art von Krampfanfall entsprechend der Klassifizierung der International League against Epilepsy's (ILAE) von epileptischen Anfällen (Klassifizierung und Terminologie entsprechend ILAE von 1981). Die Diagnose sollte mindestens sechs Monate vor Visite 1 auf der klinischen Vorgeschichte in Verbindung mit einem Elektroenzephalogramm (EEG) basieren; normale interiktale EEGs durften verwendet werden, sofern der Patient die anderen Diagnosekriterien (d. h. die klinische Anamnese) erfüllte. • Patienten mit einer Computertomographie (CT) oder einer Magnetresonanztomographie (MRT) vor Visite 1, die eine progressive Erkrankung als Ursache für die Epilepsie ausschloss. • Ein oder mehr Anfälle innerhalb der letzten vier Wochen vor Visite 1.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Behandlung mit einer stabilen Dosis von ein bis maximal drei Antiepileptika (AEDs) seit mindestens vier Wochen vor Visite 1 und während der gesamten Studiendauer (nur ein enzyminduzierendes AED [d. h. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin] von maximal drei AEDs sollte bei mindestens einem Drittel der Patienten in jeder Kohorte zulässig sein und die Hälfte der Studienteilnehmer pro Kohorte nicht überschreiten. Die übrigen Teilnehmer sollten keinen Induktor einnehmen. • Zweimonatige oder längere Behandlung mit dem aktuellen AED-Regime bei konstanter Dosis seit mindestens vier Wochen vor Visite 1 • Alle gemäß Studienprotokoll ausgeschlossenen Medikamente wurden mindestens zwei Wochen oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger war) vor Visite 1 abgesetzt. • Weibliche Patienten im Alter von mindestens acht Jahren oder im gebärfähigen Alter hatten ein negatives Serum β-humanes Choriongonadotropin (β-hCG) bei Visite 1 sowie einen negativen Urin-Schwangerschaftstest, bevor sie ihre erste Dosis des Studienmedikaments bei Visite 2 erhielten. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter erklärten sich damit einverstanden, für die Dauer der Studie sowie für einen Zeitraum von mindestens 60 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis des Studienmedikaments enthaltsam zu sein oder sich zur konsequenten und ordnungsgemäßen Anwendung einer medizinisch akzeptablen Methode zur Verhütung zu verpflichten (z. B. eine Doppel-Barriere-Methode [Kondom + Spermizid, Kondom + Diaphragma mit Spermizid]). Ausschlusskriterien: • Vorgeschichte eines Status epilepticus, der einen Krankenhausaufenthalt in den letzten sechs Monaten vor Visite 1 erforderte. • Aktuelles Auftreten oder Vorgeschichte von Pseudo-Anfällen (psychogene, nicht-epileptische Anfälle) von Geburt an oder innerhalb von fünf Jahren vor Visite 1. • Krampfanfälle aufgrund behandelbarer Erkrankungen, z. B. aufgrund von Stoffwechselstörungen, toxischer Belastung oder einer aktiven Infektion. • Epilepsie infolge einer fortschreitenden Hirnerkrankung oder einer anderen fortschreitenden neurodegenerativen Erkrankung • Operative Therapie der Epilepsie innerhalb eines Jahres vor Visite 1. • Geplante operative Therapie der Epilepsie innerhalb von sechs Monaten nach Visite 1. Diejenigen, die eine "gescheiterte" dokumentierte operative Therapie der Epilepsie aufwiesen, durften teilnehmen. • Temporär angewandte Notfall-Benzodiazepine (d. h. ein bis zwei Dosen über einen Zeitraum von 24 Stunden, die als einmalige Rettung angesehen werden) zweimal oder öfter innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Falls Felbamat als Zusatztherapie verabreicht wurde, mussten die Studienteilnehmer Felbamat seit mindestens zwei Jahren sowie acht Wochen lang vor Visite 1 in einer konstanten Dosis eingenommen haben. - Begleitende Anwendung von Vigabatrin: Personen, die in der Vergangenheit Vigabatrin eingenommen haben, müssen vor Visite 1 mindestens fünf Monate lang kein Vigabatrin bekommen haben. Unterlagen müssen belegen, dass bei diesen Patienten keine mit Vigabatrin verbundenen, klinisch signifikanten Anomalien in einem visuellen Perimetrie-Test aufgetreten sind. - Falls eine ketogene Ernährung gewählt wurde, mussten die Studienteilnehmer vor Visite 1 mindestens vier Wochen lang ein ausgewogenes Diätprogramm eingehalten haben. - Einnahme anderer, das zentrale Nervensystem (ZNS) beeinflussende Medikamente, sofern die Dosis seit mindestens vier Wochen vor Visite 1 nicht konstant war. - Eine instabile psychiatrische Erkrankung, die die Fähigkeit des Teilnehmers, an der Studie teilzunehmen, verzerrt oder die den Abschluss der im Studienprotokoll spezifizierten Tests verhindern könnte (z.B. signifikantes Suizidrisiko, einschließlich suizidalem Verhalten und Gedanken innerhalb von sechs Monaten vor Visite 1, aktuelle psychotische Störung, akute Manie). - Begleiterkrankungen / Komorbiditäten bei Visite 1, die den Studienverlauf schwer beeinträchtigen hätten können. - Nachweislich klinisch bedeutsame Erkrankungen (z. B. Herz-, Atemwegs-, Magen-Darm-Erkrankungen, Nierenerkrankungen), die nach Auffassung des / der Prüfarzte(s) die Sicherheit oder das Verhalten des Studienteilnehmer im Rahmen der Studie hätten beeinträchtigen können. - Klinisch signifikante Laborwertanomalien oder eine klinisch akute oder chronische Krankheit. - Nachweis einer signifikanten, aktiven Lebererkrankung. Eine stabile Erhöhung der Leberenzyme, der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) aufgrund von Begleitmedikamenten war zulässig, wenn sie weniger als das Dreifache des upper limit of normal (ULN)-Wertes erreichte. - Nachweis einer signifikanten aktiven hämatologischen Erkrankung; Zählung der weißen Blutkörperchen $\leq 2.500/\mu\text{L}$ ($2.50 \times 10^9/\text{L}$) oder eine absolute Neutrophilenzahl $\leq 1.000/\mu\text{L}$ ($1.00 \times 10^9/\text{L}$). - Erkrankungen, die die Teilnahme an der Studie und / oder die PK des Studienmedikaments beeinträchtigt haben könnten. - Teilnahme an einer klinischen Studie, die die Verabreichung eines Prüfpräparates oder -gerätes innerhalb von vier Wochen vor Visite 1 oder innerhalb von circa fünf Halbwertszeiten des vorherigen Prüfpräparates umfasste, je nachdem, welcher Zeitraum länger war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorherige Teilnahme an einer klinischen Studie mit Perampanel. • Progressive ZNS-Erkrankung, einschließlich degenerativer ZNS-Erkrankungen und progressiver Tumore. • Eine klinisch signifikante Anomalie des Elektrokardiogramms (EKG), einschließlich eines verlängerten korrigierten QT Intervalls (QTc), definiert als > 450 ms. • Multiple Arzneimittelallergien oder eine schwere Arzneimittelreaktion auf ein AED(s), einschließlich dermatologischer (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom), hämatologischer oder organotoxischer Reaktionen.
4	Intervention	Die Studie bestand aus drei Phasen: <u>Vorbehandlungsphase:</u> Dauer: bis zu zwei Wochen • Die Eignung für die Studie wurde anhand der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. • Vor Beginn der Studie mussten die Patienten über vier Wochen hinweg eine stabile Dosierung mit ihrem aktuell begleitenden AED(s)-Regime aufweisen. • Vier Wochen vor Visite 1 wurden für jeden Patienten Daten zur Anfallshäufigkeit erhoben. <u>Behandlungsphase:</u> • Die Behandlungsphase bestand aus drei Phasen, der Titrations-, der Erhaltungs-Phase sowie einer Nachbeobachtungs-Phase für solche Patienten, die die eigentliche Behandlungsphase abgeschlossen haben, jedoch nicht in die offene Anschlussstudie übertreten wollten sowie für solche Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen hatten. • Die Studienmedikation war Perampanel als orale Suspension in der Wirkstärke 0,5 mg/ml. • Die Suspension wurde täglich oral entsprechend des individuellen Körpergewichts des Patienten verabreicht. Die Einnahme erfolgte vor dem Zubettgehen. • <u>Titrations-Phase:</u> Dauer: sieben Wochen • Während der Titrationsphase erhielten die Patienten einmal täglich Perampanel als orale Suspension. Die Patienten begannen mit einer festgelegten Tagesdosis von 0,015 mg/kg, die in Abständen von je einer Woche (sechs Titrationsschritte) auf eine maximale Tagesdosis von 0,18 mg/kg oder bis zum Erreichen der maximalen, patientenindividuell tolerierten Dosis (MTD) basierend auf der Verträglichkeit auftitriert wurde. Die Dosierungen wurden auf Grundlage von mg/kg Körpergewicht, anhand der Dosierungen von Erwachsenen unter der Annahme eines Körpergewichts von 70 kg, berechnet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Patienten nahmen während der gesamten Behandlungsphase weiterhin ihr zu Studienbeginn vorbestehendes AED-Regime ein. Änderungen dieser AEDs (Ergänzung, Entfernung oder Anpassung der Dosis) waren während der Behandlungsphase nicht erlaubt. Erhaltungs-Phase: Dauer: vier Wochen innerhalb der Behandlungs-Phase + 41 Wochen im Rahmen der optionalen offenen Anschlussstudie - Während der vierwöchigen Erhaltungs-Phase nahmen die Patienten weiterhin einmal täglich die orale Suspension Perampanel in der Dosierung ein, die sie am Ende der Titrations-Phase erreicht hatten. - Während der gesamten Behandlungs-Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) wurden alle notwendigen Dosisanpassungen gemäß den Vorgaben des Titrationsschemas der Titrations-Phase um eine Dosisstufe nach oben oder unten vorgenommen. Die Dosis von Patienten mit einer Dosisreduktion konnte nicht wieder erhöht werden. Patienten, die eine Dosis von 0,015 mg/kg nicht vertrugen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die maximale tägliche Dosis, die die Patienten erhalten konnten, betrug 0,18 mg/kg; die maximale tägliche Gesamtdosis, die einem Studienteilnehmer erlaubt war, betrug 12 mg. Nachbeobachtungs-Phase: Dauer: vier Wochen - Patienten, die die Behandlungs-Phase beendet hatten, jedoch nicht in die offene Anschlussstudie übergingen oder die Studie vorzeitig abbrachen, gingen direkt in die Nachbeobachtungs-Phase über. - In der Nachbeobachtungs-Phase erhielten die Patienten keine Studienmedikation.
5	Ziele	Primäres Ziel: - Evaluierung der PK von Perampanel nach oraler Suspensionsverabreichung als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten von zwei bis < 12 Jahren mit Epilepsie. Sekundäre Ziele: - Evaluierung der kurz- und langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit der oralen Suspension von Perampanel bei pädiatrischen Patienten im Alter von zwei bis < 12 Jahren. - Evaluierung der kurz- und langfristigen Wirksamkeit der oralen Suspension von Perampanel bei pädiatrischen Patienten mit Epilepsie. - Evaluierung der langfristigen Auswirkungen der oralen Suspension von Perampanel auf das Wachstum bei Kindern. - Erforschung des Zusammenhangs zwischen PK / Pharmakodynamik (PD).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Evaluierung, ob die orale Suspension von Perampanel geschmacklich angenehm für pädiatrische Patienten im Alter von zwei bis < 12 Jahren ist.
6	Zielkriterien	PK: Die Blutkonzentrationen von Perampanel wurden durch die Sammlung von Blutproben zu präspezifizierten Zeitpunkten während der Studie und die anschließende PK-Analyse der Population gemessen. Die Wirksamkeit und ausgewählte Sicherheitsendpunkte wurden mit der Dosis und / oder der Exposition korreliert. Wirksamkeit: • Anfallshäufigkeit / Anfallstyp: • Die Wirksamkeit von Perampanel wurde anhand der Anfallshäufigkeit und des Anfallstyps, die im Tagebuch des jeweiligen Patienten erfasst wurden, beurteilt. Hierbei wurden alle Anfälle dokumentiert. • Alle Patienten erhielten zu jeder Visite ein Tagebuch, in dem täglich die Anfallshäufigkeit und der Anfallstyp vom Patienten selbst oder durch den benannten Betreuer dokumentiert wurden. • Zu jeder Visite wurde der Patient/der benannte Betreuer vom Personal aufgeklärt, wie das Tagebuch ausgefüllt werden muss. Darüber hinaus wurden sie daran erinnert, dass das Tagebuch zur nächsten Visite, zur Visite bei Studienabbruch und zu den Nachbeobachtungs-Visiten abgegeben werden muss. • Um die korrekte Klassifikation der Anfälle zu gewährleisten, wurden die Tagebücher bei jeder Visite zusammen von Prüfarzt und Patient/ benanntem Betreuer überprüft. • Der Patient/der benannte Betreuer wurde beraten, wenn die Tagebücher nicht zufriedenstellend geführt wurden, z.B. wenn mehr als drei aufeinanderfolgende Tagebucheinträge fehlten. • Veränderung des Klinischen Gesamteindrucks: • Die Wirksamkeit von Perampanel wurde außerdem über die Skala des klinischen Gesamteindrucks (Clinical Global Impression, CGI) beurteilt. • Die CGI-Skala bewertete die Häufigkeit und Schwere der wahrgenommenen Anfälle, das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) und den allgemeinen funktionalen Zustand des Patienten. • Der Prüfarzt dokumentierte zu Visite 2 (Baseline) bei allen Patienten den klinischen Gesamteindruck der Schwere (Clinical Global Impression of Severity, CGIS) auf einer sieben Punkte Skala. Dabei bedeutet der Wert eins auf der Skala „normal“ oder „nicht krank“ und sieben „extrem krank“. • Der Prüfarzt dokumentierte außerdem am Ende der Erhaltungs-Phase (Visite 8) und zur Visite bei Studienabbruch bei allen Patienten den klinischen Gesamteindruck der Veränderung (Clinical Global Impression of Change, CGIC) auf einer sieben Punkte Skala. Dabei bedeutet der Wert eins auf der Skala „sehr verbessert“ und sieben „sehr verschlechtert“.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheit und Verträglichkeit: - Die Sicherheit und Verträglichkeit wurde anhand der Überwachung und Aufzeichnung aller UE und schwerwiegenden UE (SUE), der regelmäßigen Überwachung von klinische Labortests (z.B. Hämatologie, Blutchemie und Urinanalyse), der regelmäßigen Messungen von Vitalparametern und EKGs, der Durchführung von physischen und neurologischen Untersuchungen und der Auswertung eines Fragebogens zur Lichtempfindlichkeit beurteilt. - Darüber hinaus wurde das Wachstum durch die Messung der Körpergröße, des Körpergewichts, der Schilddrüsenfunktion und insulinähnlicher Wachstumsfaktor-2 (IGF-2) Tests überwacht. - Außerdem sollten Patienten im Alter von sechs Jahren oder älter zum Zeitpunkt der Einwilligung / Zustimmung einen Fragebogen zur Suizidalität (Columbia-Suicide Severity Rating Scale [C SSRS]) ausfüllen.
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien)	Eine Stichprobengröße von 24 Studienteilnehmer in jeder Kohorte (Kohorte 1: Altersklasse 7 bis < 12; Kohorte 2: Altersklasse 2 bis < 7 Jahre) wurde als ausreichend angesehen, um eine erste Untersuchung des PK-Profiles von Perampanel in diesen Altersklassen zu ermöglichen. Eine Kohortengröße von 22 Patienten in Kohorte 2 wurde durch Modifikation des pädiatrischen Prüfplans akzeptiert.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Die Patienten wurden in zwei Kohorten eingeteilt, abhängig von ihrem Alter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung: - Kohorte 1: 28 Patienten von ≥ 7 bis < 12 Jahre - Kohorte 2: 22 Patienten von ≥ 2 bis < 7 Jahre
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)	Safety Analysis Set (SAS): Das SAS umfasst alle Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine Bewertung zu den Endpunkten Sicherheit und Verträglichkeit nach der Verabreichung verfügbar war. Full Analysis Set (FAS): Das FAS umfasst alle Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben und für die alle Daten zur Anfallshäufigkeit während der zweiwöchigen Vorbehandlungs-Phase sowie der vier Wochen vor Visite 1 und während der Behandlungs-Phase zur Verfügung standen. PK Analysis Set: Das PK Analysis Set umfasst alle Patienten mit mindestens einer PK Bewertung von Perampanel mit einer dokumentierten Dosierungshistorie. PK / PD Analysis Set: Das PK / PD Analysis Set umfasst alle Patienten, für die eine Exposition gegenüber Perampanel abgeleitet werden konnte und für die Daten zur Anfallshäufigkeit zur Verfügung standen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Statistische Methoden	Wirksamkeit: • Endpunkte: • Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage in der Behandlungs-Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) im Vergleich zur Baseline. Die primäre Analyse basiert auf den Tagebüchern der Vorbehandlungs-Phase, die sekundäre Analyse basiert auf den Tagebüchern der Vorbehandlungs-Phase und den vier Wochen vor Visite 1. Für die Analyse in der Titrations-Phase wurde keine und in der Erhaltungs-Phase die Last Observation Carried Forward (LOCF) Imputationsmethode verwendet. • Responder Rate, definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage um $\geq 50\%$ in der Erhaltungs-Phase im Vergleich zur Baseline. Die primäre Analyse basiert auf den Tagebüchern der Vorbehandlungs-Phase, die sekundäre Analyse basiert auf den Tagebüchern der Vorbehandlungs-Phase und der vier Wochen vor Visite 1. Für die Analyse wurde die LOCF Imputationsmethode verwendet. • Prozentualer Anteil der Patienten, die in der Erhaltungs-Phase Anfallsfreiheit erreichten. Die Anfallsfreiheit wurde nur für Patienten bestimmt, die die Erhaltungs-Phase abgeschlossen hatten. • Veränderungen anhand der CGI-Skala zu Behandlungsende. • Statistische Methoden: • Diese Studie wurde entwickelt, um die PK zu bewerten und vorläufige Daten zu Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit zu erheben. Aufgrund der geringen Stichprobengröße und des Fehlens von Placebo oder eines Komparators war es in dieser Studie nicht möglich, endgültige Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit der oralen Suspension von Perampanel für die Bevölkerung zu ziehen. Daher wurden keine formalen statistischen Tests durchgeführt. • Es wurden deskriptive Statistiken für alle Wirksamkeitsparameter im FAS ausgewertet. Alle deskriptiven Statistiken für kontinuierliche Variablen wurden mit Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum ausgewertet. Kategorische Variablen werden als Anzahl (Prozentsatz) der Patienten zusammengefasst. • Alle deskriptiven Statistiken werden nach Kohorte und für die Gesamtpopulation durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. • Die Anfallshäufigkeit basiert auf der Anzahl der Anfälle pro 28 Tage, berechnet als die Anzahl der Anfälle über das Zeitintervall multipliziert mit 28 und dividiert durch die Anzahl der Tage im Intervall. Die Anfallshäufigkeit bezog sich auf den allgemeinen Anfallstyp, sofern nicht anders angegeben, und wurde durch Kombination über alle Anfallstypen hinweg ermittelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Alle Wirksamkeitsanalysen wurden im FAS durchgeführt. Es wurden nur Daten analysiert, die während der Behandlungsdauer erhoben wurden. Die Behandlungsdauer wurde wie folgt definiert: - Für Tagebuchdaten: die Dauer zwischen dem Tag der ersten und der letzten Dosis der Studienmedikation. - Für CGI-Daten: die Dauer nach dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu sieben Tage nach dem Tag der letzten Dosis der Studienmedikation. Sicherheit und Verträglichkeit: - Die Beschreibungen der UE wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) in eine standardisierte medizinische Terminologie eingeordnet (Version 16.1). Die verknüpften MedDRA Preferred Terms (PT) und System Organ Classes (SOC) wurden ebenfalls erfasst. - Ein Treatment- Emergent Adverse Event (TEAE) wurde definiert als UE, das während der Behandlung auftrat und zu Baseline nicht vorhanden war oder zu Baseline vorhanden war, gestoppt werden konnte und dann während der Behandlung wieder neu auftrat oder zu Baseline vorhanden war und sich während der Behandlung verschlimmerte. - UE, die bis zu 30 Tage nach Behandlungsende oder nach Studienabbruch auftraten, wurden zu den TEAE dazugezählt. - Es wurden nur TEAE in den zusammenfassenden Statistiken berücksichtigt. - Die TEAEs wurden nach Kohorte, begleitendem AED-Regime und nach Woche während der Titrations-Phase zusammengefasst. Die Inzidenz der TEAE wurde als Anzahl (Prozentsatz) der Patienten mit TEAE nach SOC und PT angegeben. Ein Patient wurde nur einmal innerhalb einer SOC und eines PT gezählt, auch wenn der Patient mehr als ein TEAE innerhalb einer bestimmten SOC und eines bestimmten PT erlebt hatte. Die Anzahl (Prozentsatz) der Patienten mit TEAE wurde auch nach dem maximalen Schweregrad (leicht, mittel oder schwer) zusammengefasst. - Die Anzahl (Prozentsatz) der Patienten mit TEAE wurde auch nach dem Zusammenhang mit der Studienmedikation zusammengefasst (möglicherweise bedingt, wahrscheinlich bedingt und nicht bedingt durch die Studienmedikation). - Die Anzahl (Prozentsatz) der Patienten mit TEAE wurde auch nach Beginn der Titrations-, der Erhaltungs- und der Nachbeobachtungs-Phase zusammengefasst. - Die Anzahl (Prozentsatz) der Patienten mit TEAE mit Todesfolge wurde nach SOC und PT zusammengefasst. Eine Liste aller UE mit Todesfolge wurde zur Verfügung gestellt. - Die Anzahl (Prozentsatz) der Patienten mit behandlungsbedingten SUE wurde nach SOC und PT zusammengefasst. Es wurde eine Liste aller SUE erstellt. - Die Anzahl (Prozentsatz) der Patienten mit TEAE, die zum Therapieabbruch führten, wurde nach SOC und PT zusammengefasst. Es wurde eine Liste aller UE, die zum Therapieabbruch führten, erstellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Eine Auflistung von Patienten mit UE, die in Verbindung mit suizidalen Gedanken und Verhaltensweisen standen, wurden mittels Standardisierter MedDRA Query (SMQ) Begriffe bereitgestellt. • TEAE von besonderem Interesse wurden nach SOC und PT zusammengefasst: • TEAE, die auf einen Missbrauch hinweisen • TEAE im Zusammenhang mit Aufmerksamkeit und Kognition • TEAE im Zusammenhang mit psychiatrischen Störungen • TEAEs im Zusammenhang mit Feindseligkeit / Aggressionen • TEAE im Zusammenhang mit Status Epilepticus / Krampfanfällen • TEAE im Zusammenhang mit Laborwertänderungen • TEAE im Zusammenhang mit kardiologischen Erkrankungen • TEAEs im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Hautausschlags wurden mittels medizinischer Untersuchung identifiziert. • Stürze wurden für die Vorbehandlungs-Phase und die Nachbeobachtungs-Phase und für die Titrations- und Erhaltungs-Phase nach der tatsächlichen Dosis der Studienmedikation zusammengefasst.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eingeschlossene Studienteilnehmer: 63 In die Hauptstudie aufgenommene Studienteilnehmer: 50 Mit Perampanel behandelte Studienteilnehmer: 50 Kohorte 1 (Alter ≥ 7 bis < 12 Jahre): 28 Kohorte 2 (Alter ≥ 2 bis < 7 Jahre): 22 Ins Safety Analysis Set wurden 50 Patienten aufgenommen. Ins Full Analysis Set wurden 50 Patienten aufgenommen.
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie 232 hatte eine Dauer von einem Jahr. Aufnahme des ersten Patienten in die Studie: 20.01.2014. Finaler Datenschnitt für die Analysen: 05.06.2014 Studienende: 05.05.2014
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Siehe Modul 4.3.2.3.2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Alle 50 Patienten wurden sowohl hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit als auch Wirksamkeit von Perampanel beobachtet.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Siehe Modul 4.3
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend.
19	Unerwünschte Wirkungen	Siehe Modul 4.3
Diskussion		
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Studienergebnisse zeigten ein sehr gutes Ansprechen der Patienten auf die Behandlung mit Perampanel. Von den Studienteilnehmern, die die Kernstudie abgeschlossen haben, erreichten 9 (21,4 %) während der vierwöchigen Erhaltungs-Phase Anfallsfreiheit. Die Auswertung der Fragebögen des CGI-zeigten, dass bei der Mehrheit der Studienteilnehmer zum Ende der Studie eine Verbesserung gegenüber dem Baselinewert auftrat. Das Sicherheitsprofil von Perampanel ist akzeptabel und entspricht den, auf den Zulassungsstudien bei Erwachsenen basierenden, Erwartungen.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.
22	Bewertung der Evidenz	Nicht zutreffend.
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais 2004)		

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

Auf Grund des einarmigen Studiendesigns der Studie 232 wurde der Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß TREND erstellt.

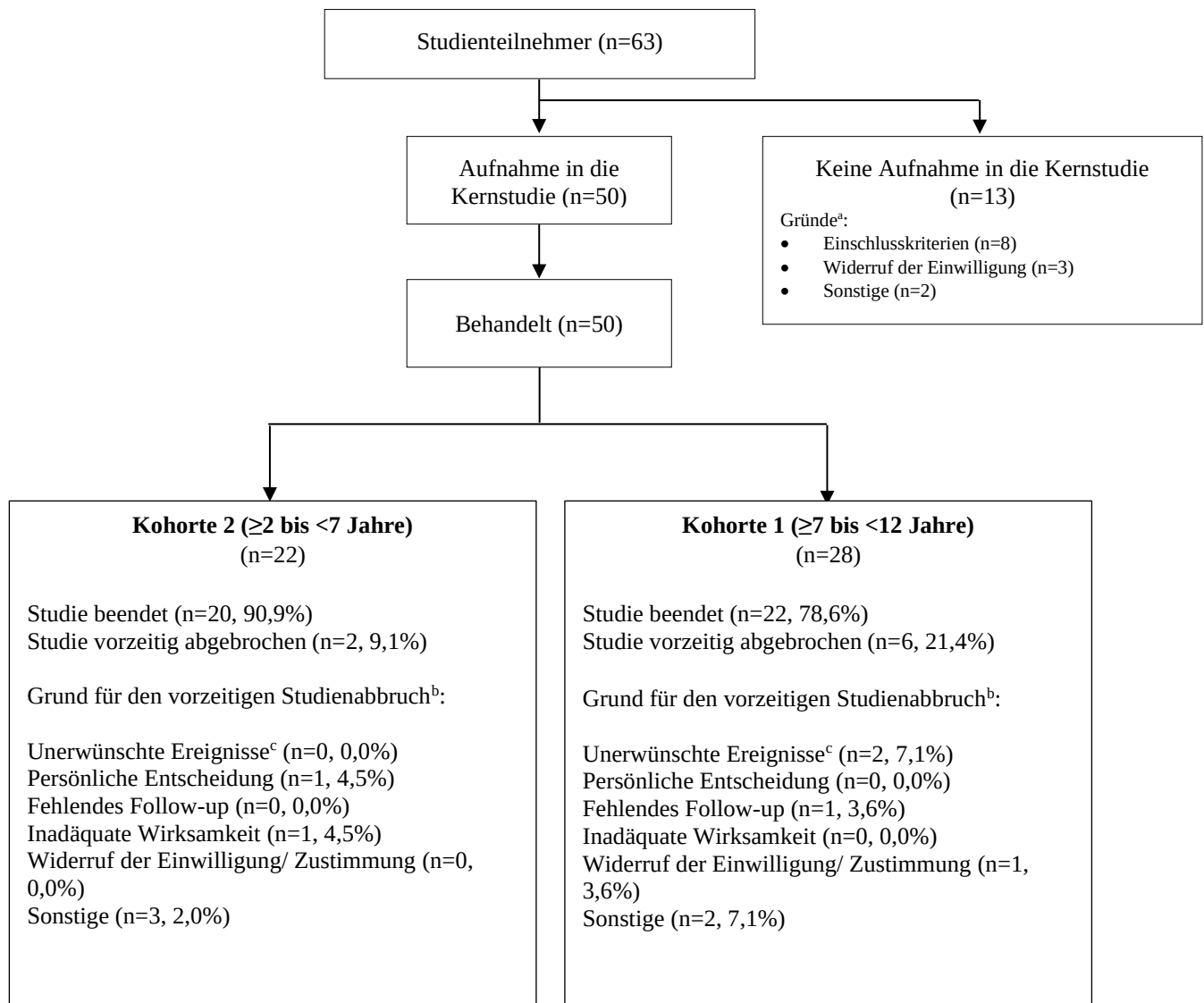


Abbildung 8: Flow Chart Studie 232

eCRF: elektronisches Fallstudienformular (electronic case report form)

a: Basierend auf primären Gründen, die über die Screening Disposition eCRF berichtet wurden.

b: Wie bereits berichtet unter dem Stichwort Subject Disposition Core eCRF.

c: Korrespondierende unerwünschte Ereignisse, die zur Beendigung der Studie/des Studienmedikaments führen, wurden über eCRF berichtet.

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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-191 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 311

Studie: 311

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Data of file: Clinical Study Report E2007-G000-311	A

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:

Studie 311 hat ein einarmiges Studiendesign. (A)

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:

Nicht zutreffend, da Studie 311 ein einarmiges Studiendesign hat. (A)

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Nicht zutreffend, da Studie 311 ein einarmiges Studiendesign hat. (A)

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Studie 311 ein einarmiges Studiendesign hat. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Studie 311 ein einarmiges Studiendesign hat. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Berichterstattung erfolgte Ergebnisunabhängig. Die Auswertung und Darstellung der Endpunkte erfolgte gemäß dem a priori festgelegten SAP der Studie 311. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf endpunktübergreifende Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten. (A)

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Studie 311 ein einarmiges Studiendesign hat. (A)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: alle Endpunkte der Studie 311****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie 311 wurde nicht verblindet durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Nicht zutreffend, da Studie 311 ein einarmiges Studiendesign hat. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Berichterstattung erfolgte Ergebnisunabhängig. Die Auswertung und Darstellung der Endpunkte erfolgte gemäß dem a priori festgelegten SAP der Studie 311. (A)

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

☐ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten. (A)

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Studie 311 ein einarmiges Studiendesign hat. (A)

Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 232

Studie: 232

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Data of file: Clinical Study Report E2007-G000-232	A

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:

Studie 232 hat ein einarmiges Studiendesign. (A)

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:

Nicht zutreffend, da Studie 232 ein einarmiges Studiendesign hat. (A)

2.

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

-

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Nicht zutreffend, da Studie 232 ein einarmiges Studiendesign hat. (A)

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Studie 232 ein einarmiges Studiendesign hat. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Studie 232 ein einarmiges Studiendesign hat. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Berichterstattung erfolgte Ergebnisunabhängig. Die Auswertung und Darstellung der Endpunkte erfolgte gemäß dem a priori festgelegten SAP der Studie 232. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf endpunktübergreifende Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten. (A)

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Studie 232 ein einarmiges Studiendesign hat. (A)

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: alle Endpunkte der Studie 232****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Studie 232 wurde nicht verblindet durchgeführt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Nicht zutreffend, da Studie 232 ein einarmiges Studiendesign hat. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Berichterstattung erfolgte Ergebnisunabhängig. Die Auswertung und Darstellung der Endpunkte erfolgte gemäß dem a priori festgelegten SAP der Studie 232. (A)

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

☒ ja ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten. (A)

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da Studie 232 ein einarmiges Studiendesign hat. (A)

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.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

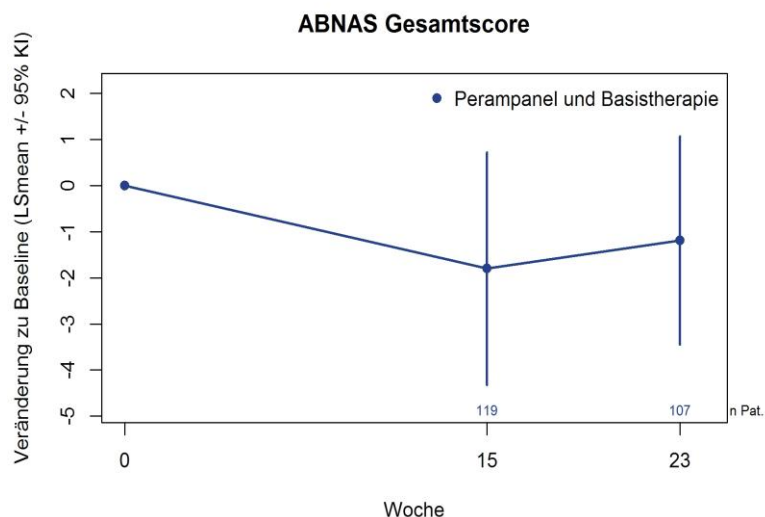
☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

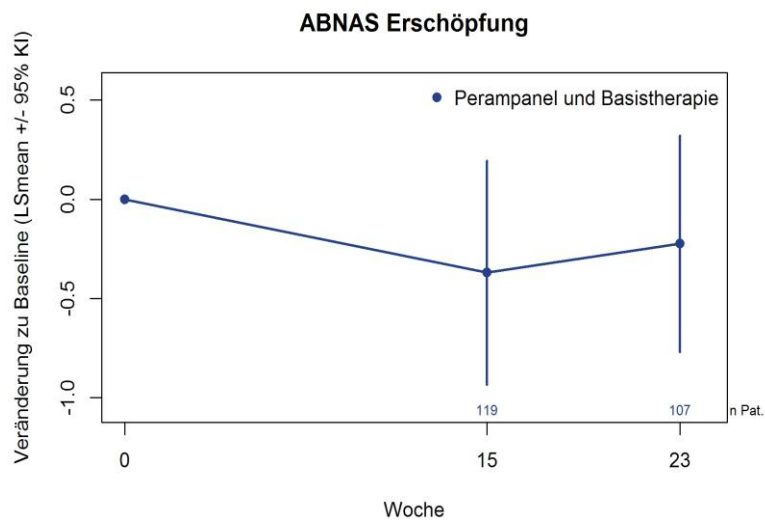
Anhang 4-G : Weitere Daten**Ergebnisse zum ABNAS basierend auf einem gemischten Modell – Teilpopulation C1 (POS)**

Ergebnisse für die Veränderung des Werts des "ABNAS, Veränderung zu Baseline" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell.

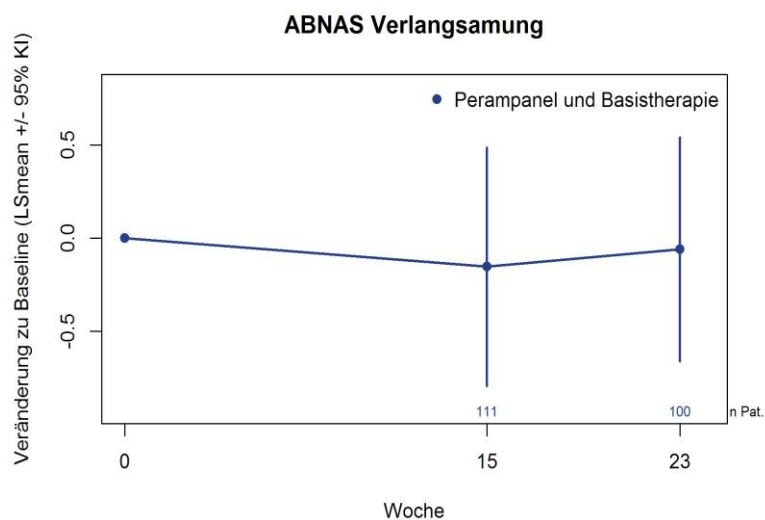
		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gesamtscore	-1,0	-22,8; 20,8
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Erschöpfung	-0,2	-4,4; 4,0
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Verlangsamung	0,0	-5,1; 5,1
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gedächtnis	0,1	-2,4; 2,5
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Konzentration	-0,3	-4,0; 3,5
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Sprache	-0,2	-4,0; 3,7
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Motorische Koordination	-0,0	-0,3; 0,2
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der MMRM-Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, für die zu mindestens einem Zeitpunkt nicht- fehlende Werte vorlagen.			
KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen			



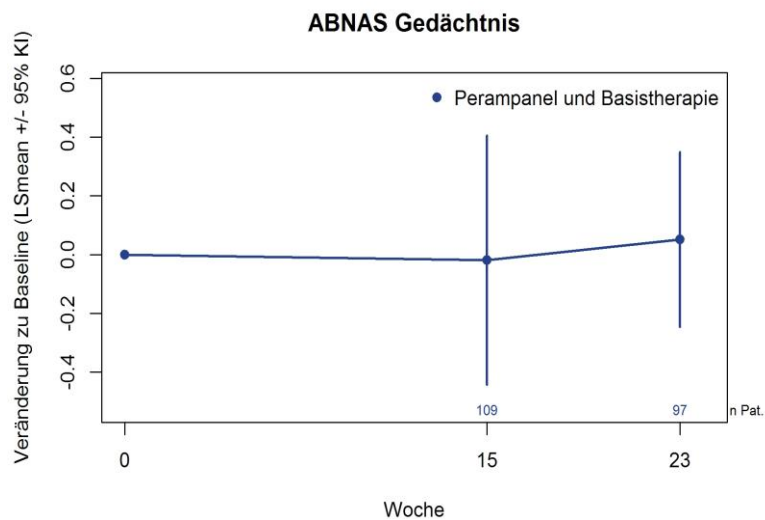
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "ABNAS Gesamtscore" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



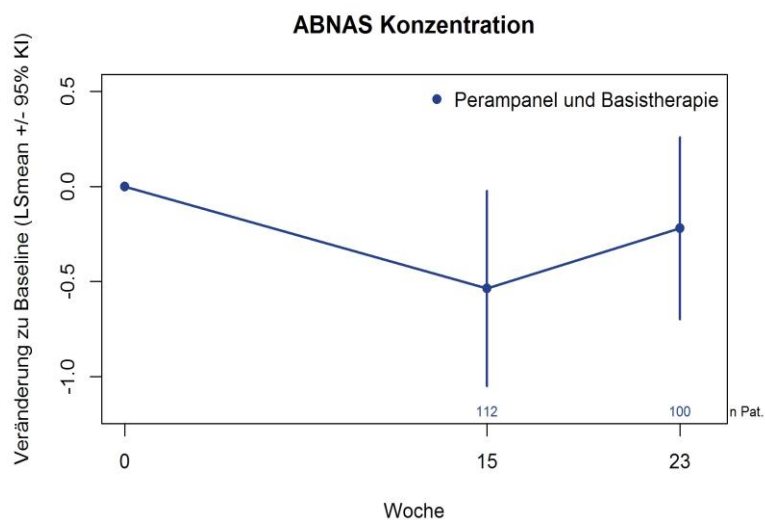
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "ABNAS Erschöpfung" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



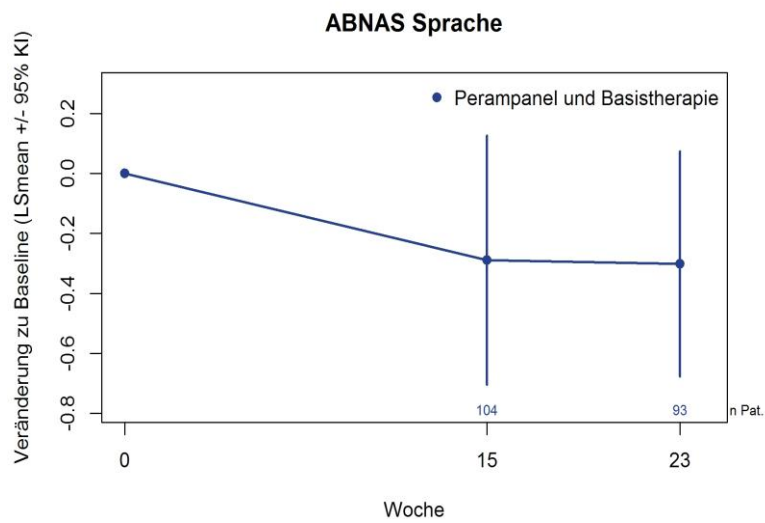
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "ABNAS Verlangsamung" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



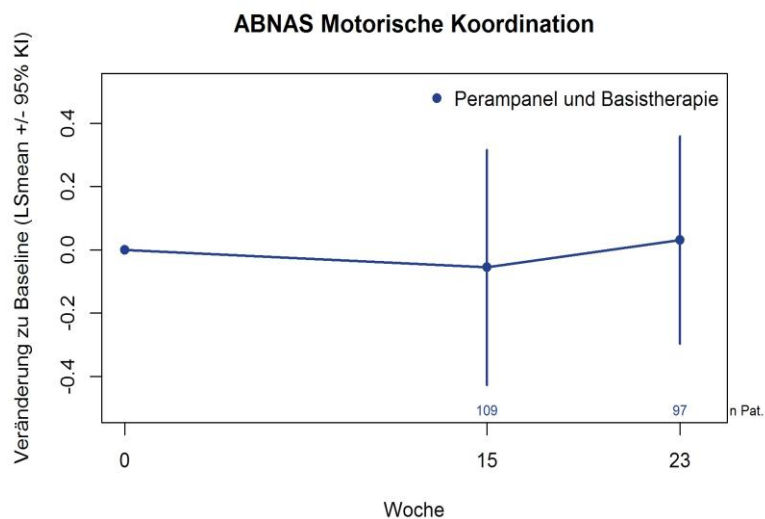
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "ABNAS Gedächtnis" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "ABNAS Konzentration" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "ABNAS Sprache" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

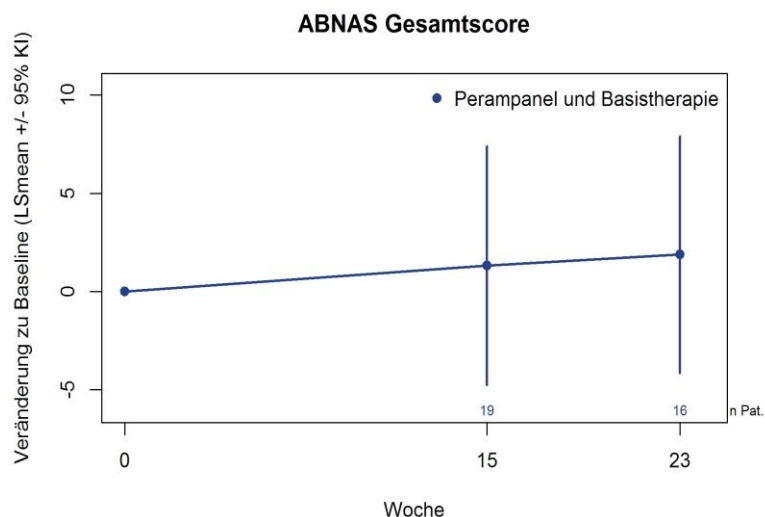


Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "ABNAS Motorische Koordination" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

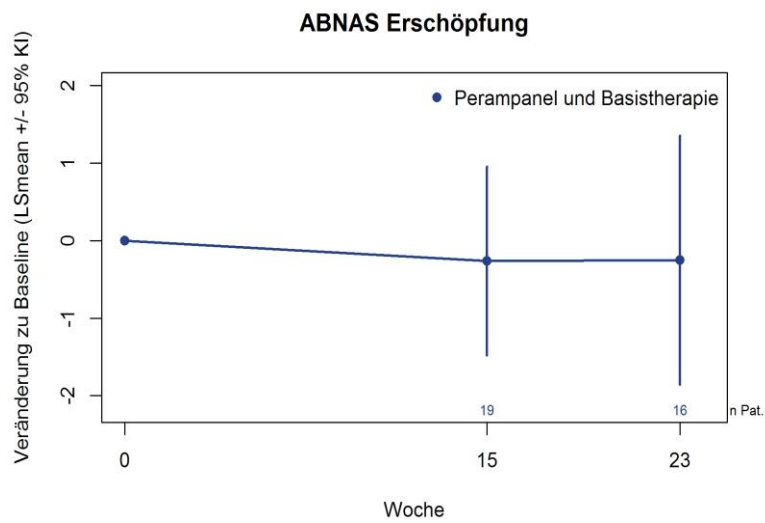
Ergebnisse zum ABNAS basierend auf einem gemischten Modell – Teilpopulation C2 (PGTC)

Ergebnisse für die Veränderung des Werts des "ABNAS, Veränderung zu Baseline" aus Studie 311 basierend auf einem gemischten Modell.

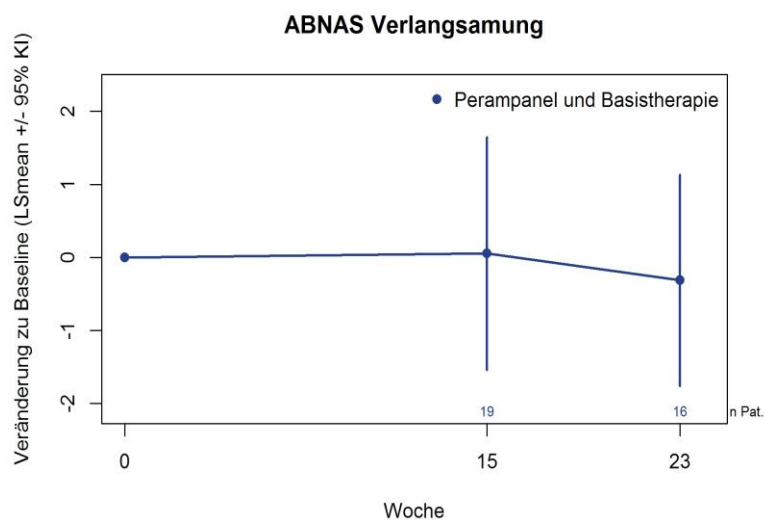
		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gesamtscore	1,6	-2,5; 5,7
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Erschöpfung	-0,3	-1,2; 0,7
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Verlangsamung	-0,1	-1,2; 0,9
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Gedächtnis	0,8	-0,2; 1,8
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Konzentration	0,2	-4,2; 4,6
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Sprache	0,6	-0,0; 1,2
Perampanel und Basistherapie	ABNAS Motorische Koordination	0,7	-1,1; 2,6
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der MMRM-Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, für die zu mindestens einem Zeitpunkt nicht- fehlende Werte vorlagen.			
KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen			



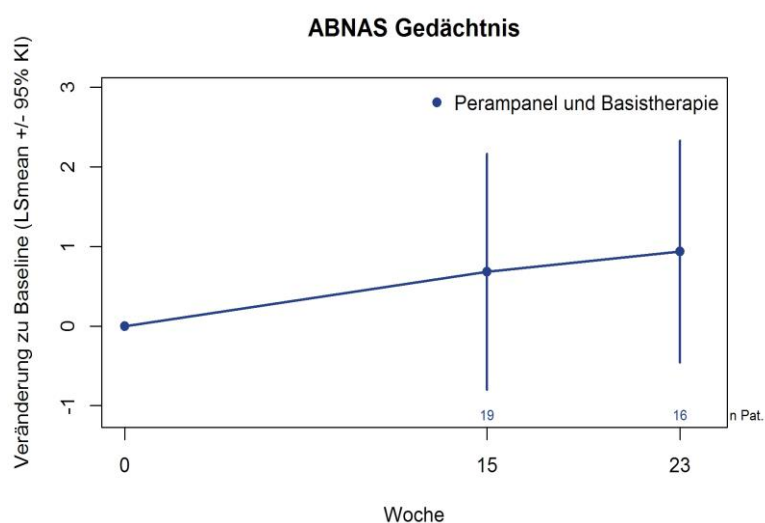
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "ABNAS Gesamtscore" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



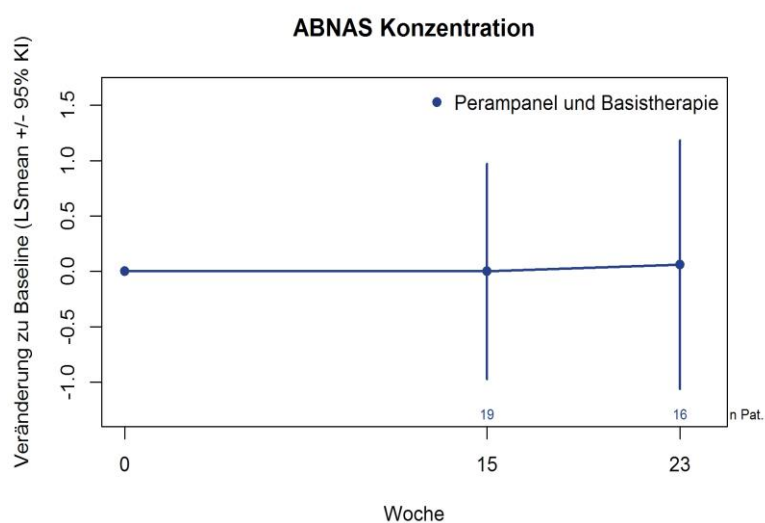
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "ABNAS Erschöpfung" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



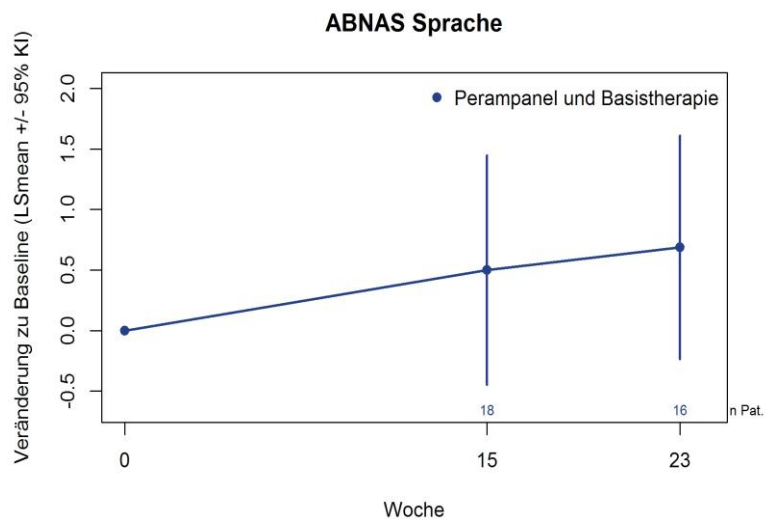
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "ABNAS Verlangsamung" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



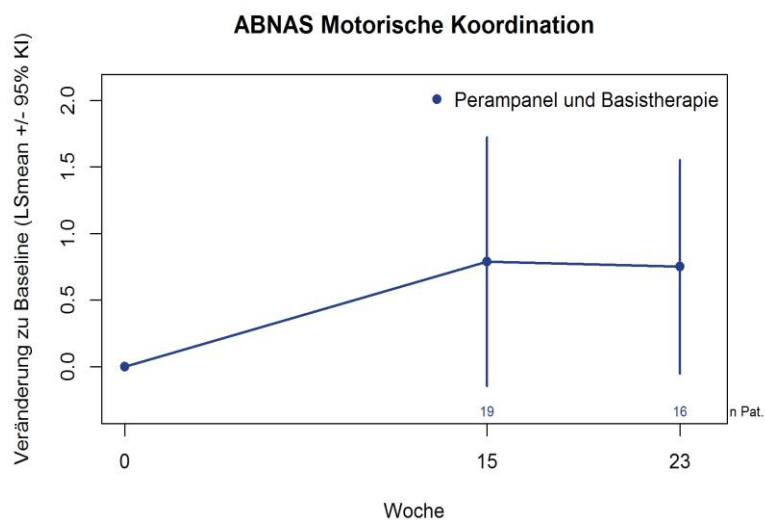
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "ABNAS Gedächtnis" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "ABNAS Konzentration" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "ABNAS Sprache" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

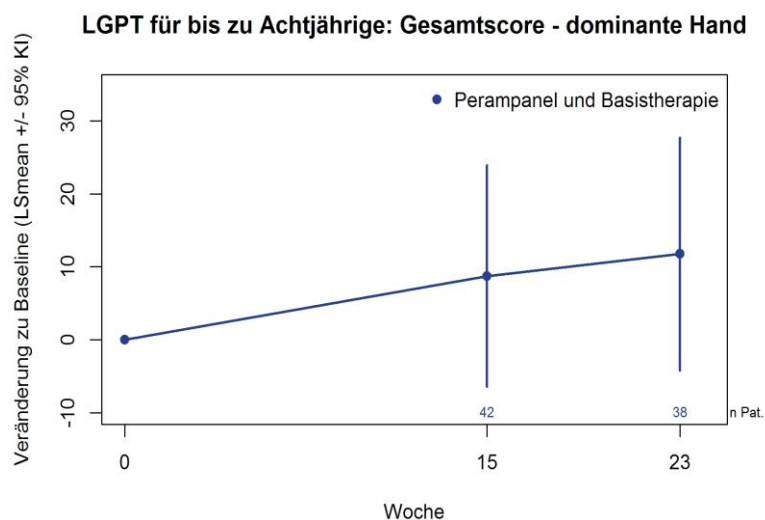


Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "ABNAS Motorische Koordination" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

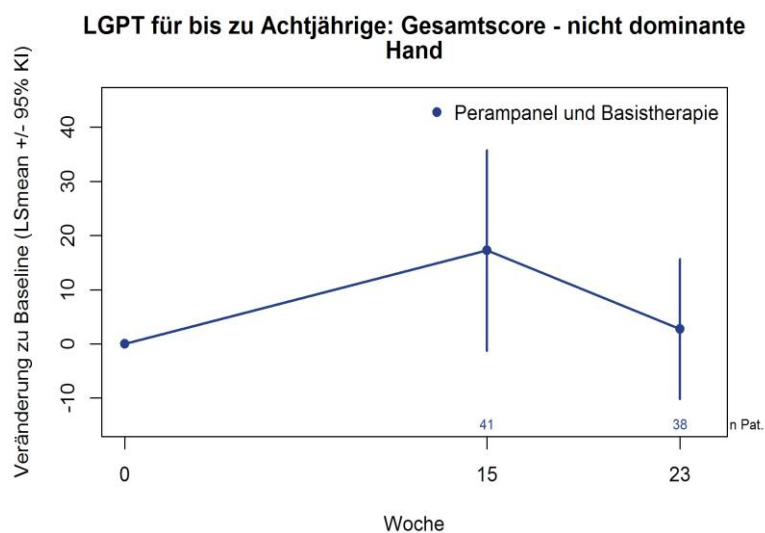
Ergebnisse zum LGPT basierend auf einem gemischten Modell – Teilpopulation C1 (POS); bis zu Achtjährige

Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für bis zu Achtjährige" zu Baseline aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell.

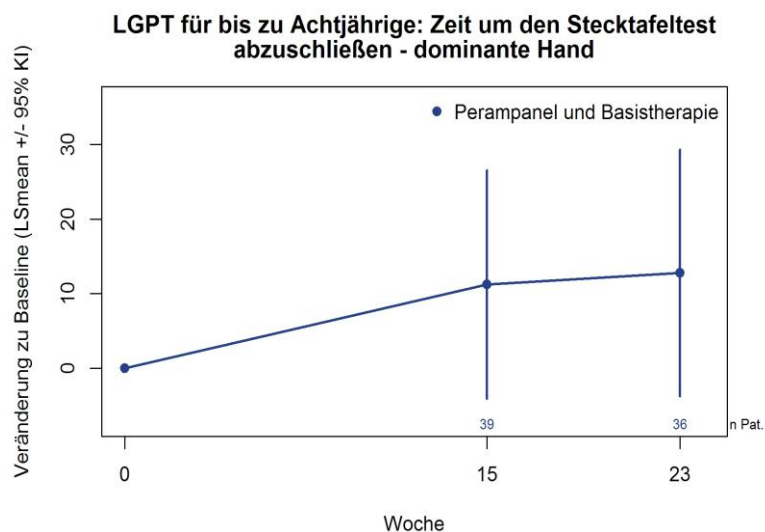
		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	13,5	-132,0; 159,0
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	12,0	-94,7; 118,6
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand (sek)	14,3	-116,8; 145,5
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand (sek)	13,0	-66,7; 92,7
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - dominante Hand (n)	-0,4	-0,8; 0,1
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt ^b - nicht dominante Hand (n)	-0,5	-1,0; 0,1
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand (n)	0,0	-0,1; 0,2
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand (n)	0,4	-0,0; 0,8
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der MMRM-Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, für die zu mindestens einem Zeitpunkt nicht-fehlende Werte vorlagen.			
KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; n: Anzahl; sek: Sekunden			
b: richtig eingesetzt bedeutet in der korrekten Reihenfolge ohne Auslassungen eingesetzt			



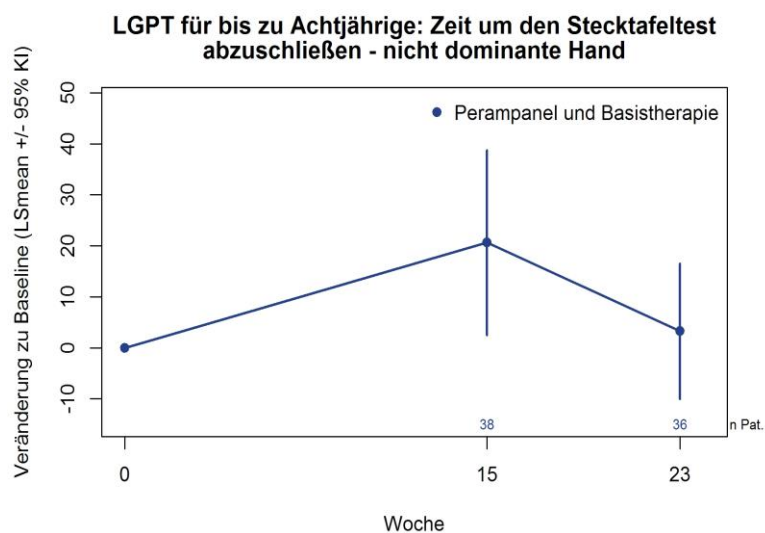
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Gesamtscore - dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



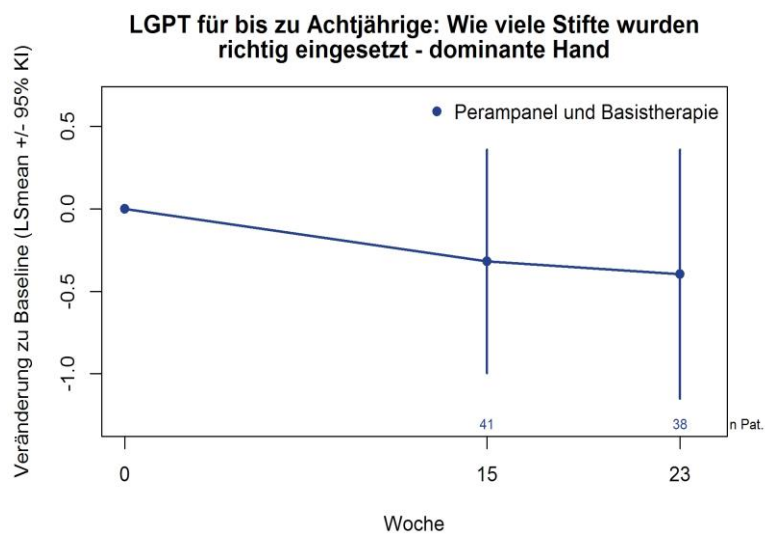
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



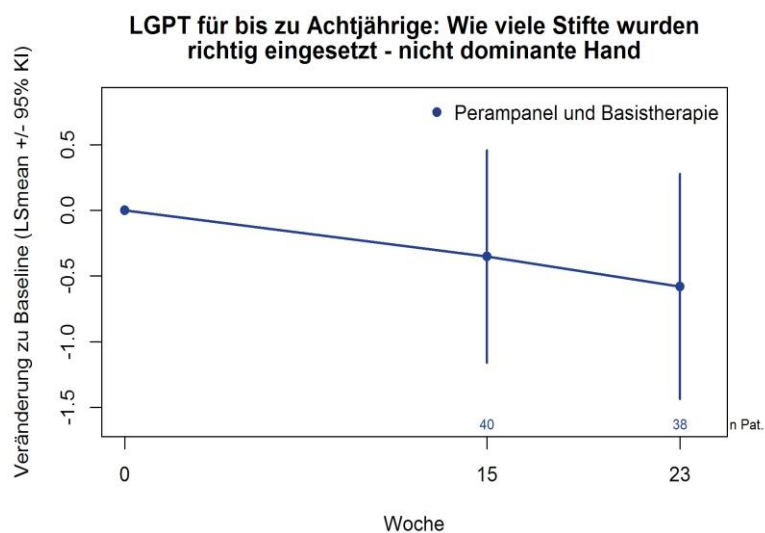
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



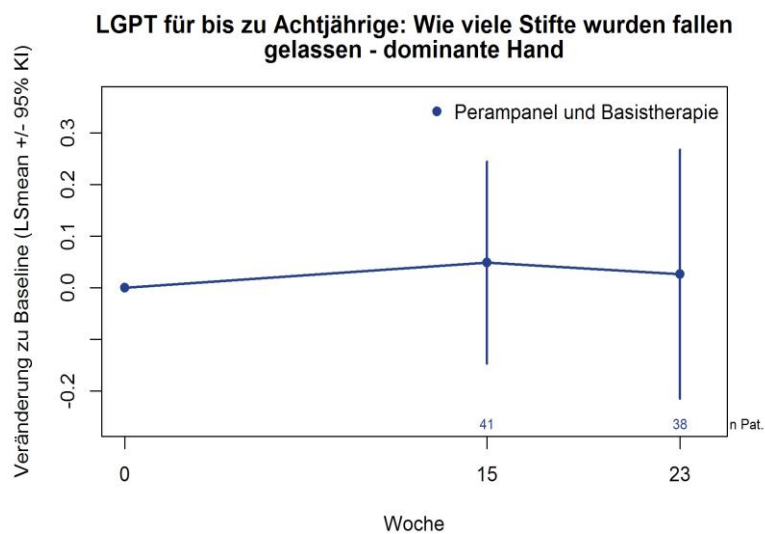
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



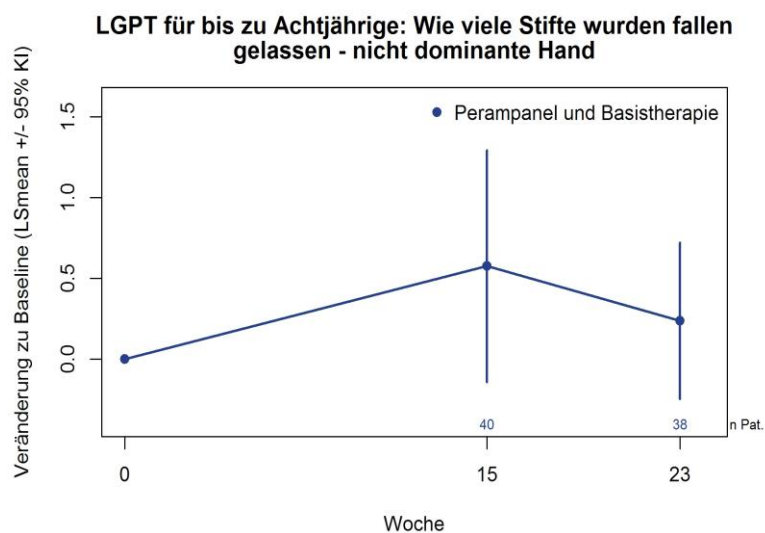
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt - dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt - nicht dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

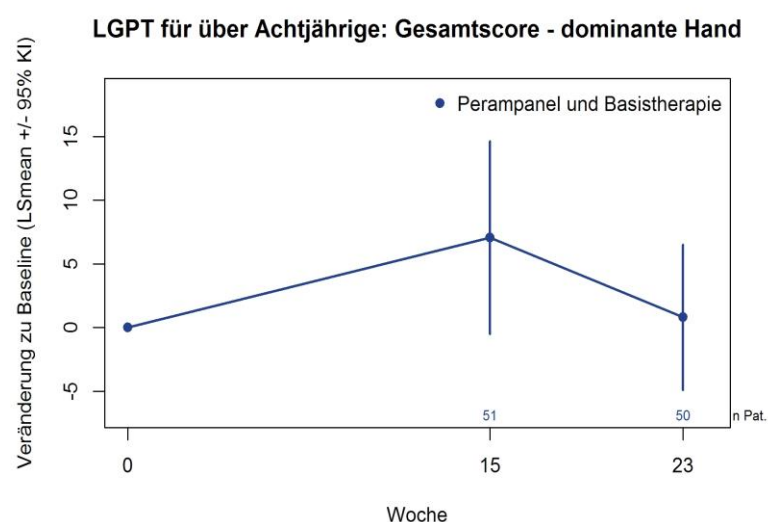


Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

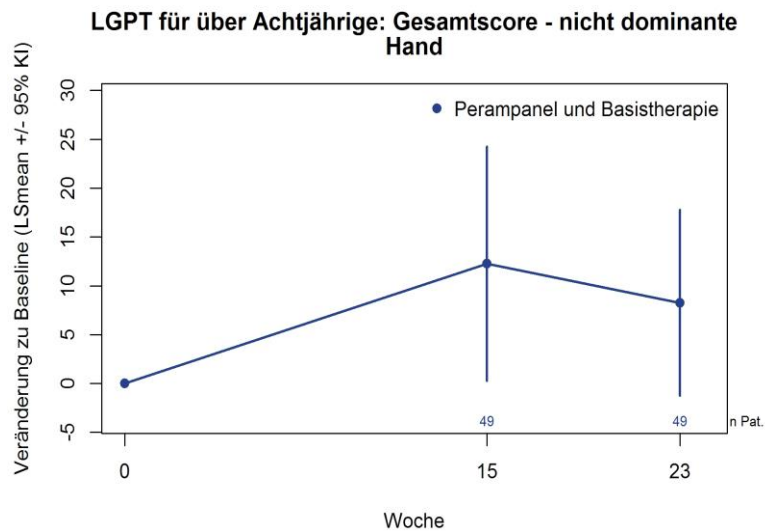
Ergebnisse zum LGPT basierend auf einem gemischten Modell – Teilpopulation C1 (POS); über Achtjährige

Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Baseline aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell.

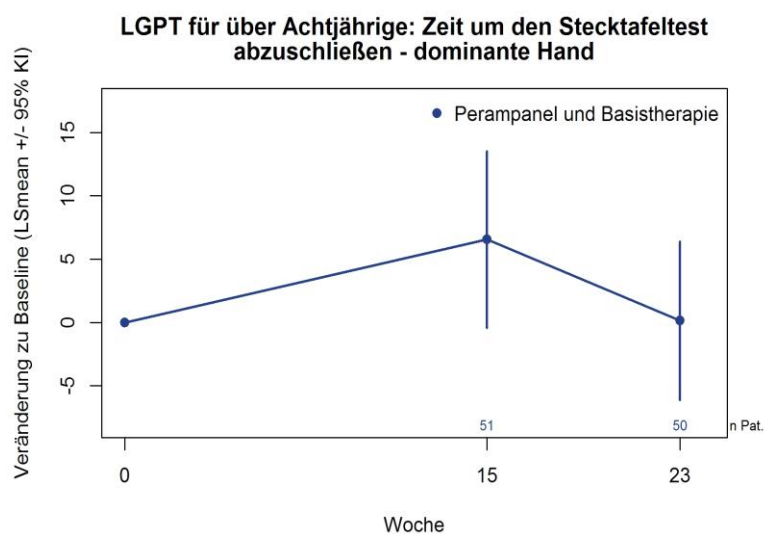
		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	4,1	-31,3; 39,5
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	10,3	-96,3; 116,8
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand	3,5	-29,1; 36,1
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand	9,8	-100,3; 120,0
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt - dominante Hand	0,6	-0,3; 1,5
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt - nicht dominante Hand	0,2	-0,8; 1,1
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand	0,0	-1,4; 1,5
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand	0,3	-0,1; 0,6
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der MMRM-Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, für die zu mindestens einem Zeitpunkt nicht-fehlende Werte vorlagen.			
KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen			



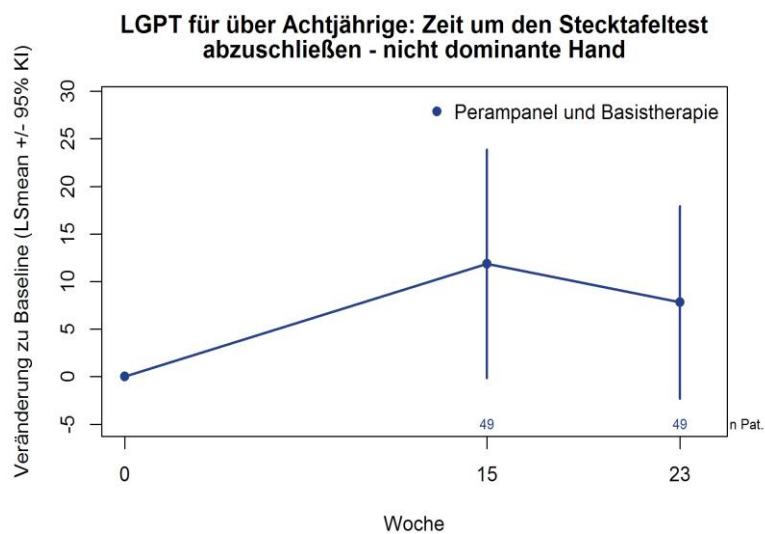
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Gesamtscore - dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



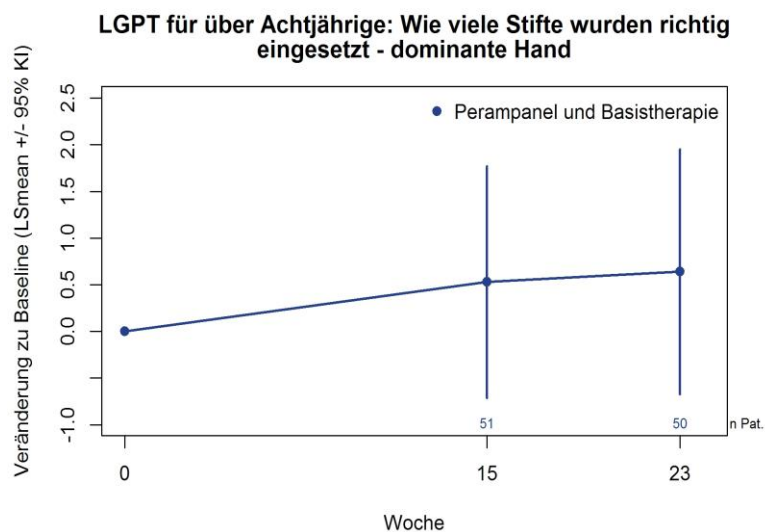
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



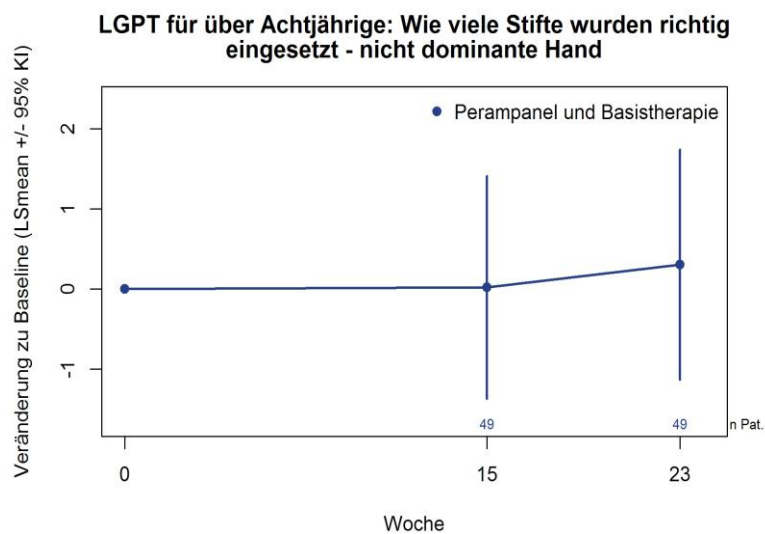
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



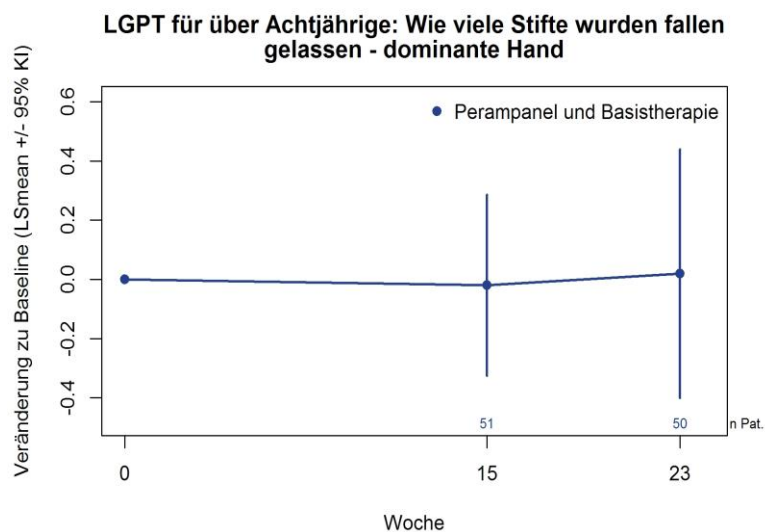
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



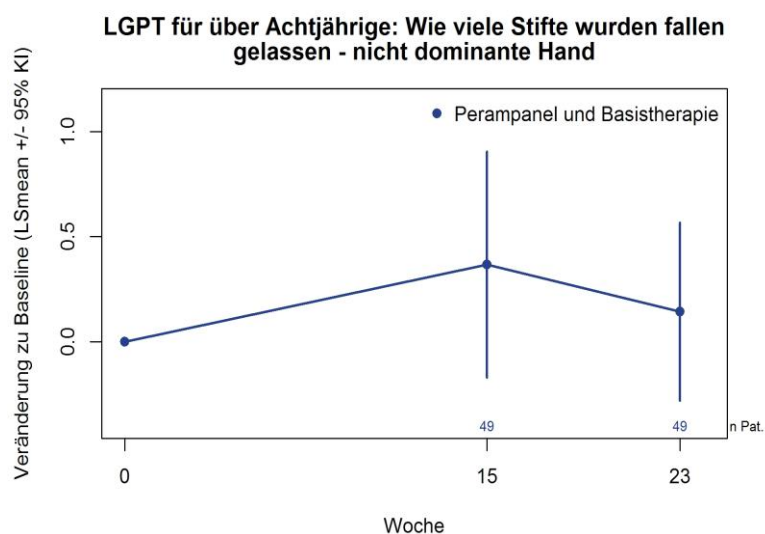
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt - dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt - nicht dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

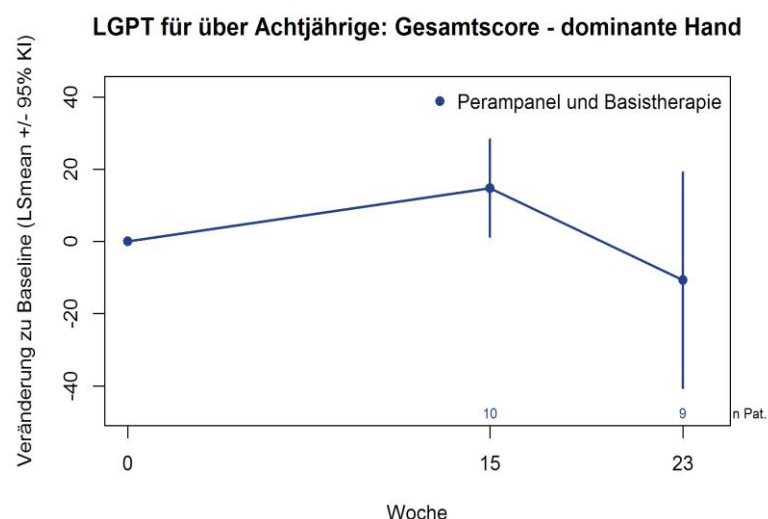


Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

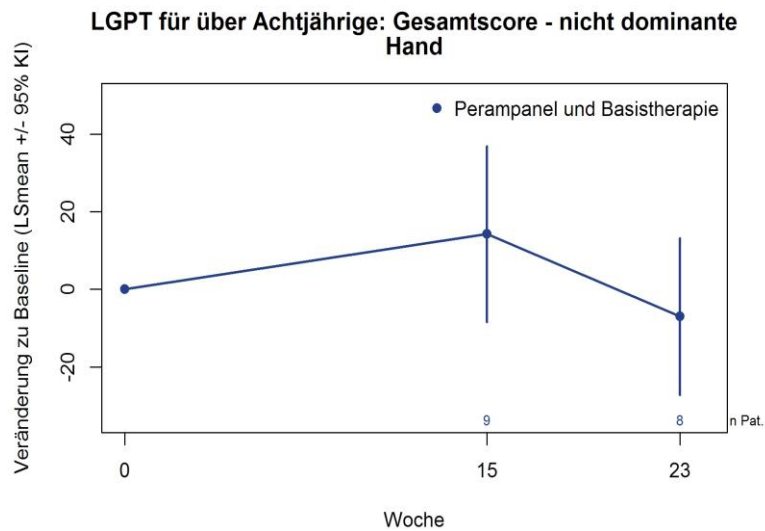
Ergebnisse zum LGPT basierend auf einem gemischten Modell – Teilpopulation C1 (PGTC); über Achtjährige

Ergebnisse für die Veränderung des Werts zu Baseline des "Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) für über Achtjährige" zu Baseline aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf einem gemischten Modell.

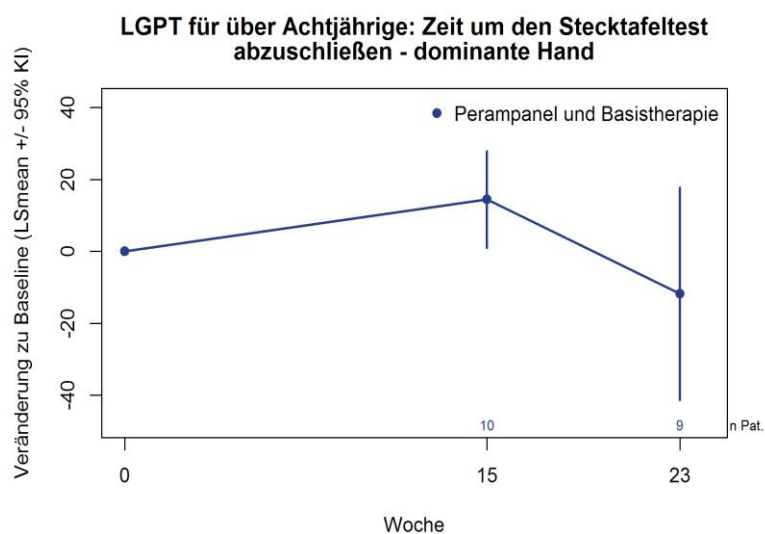
		Veränderung seit Baseline	
Studie	Kategorie	LSMean	95 %-KI
311			
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - dominante Hand	2,7	-11,3; 16,8
Perampanel und Basistherapie	LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand	3,7	-40,2; 47,6
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand	2,0	-11,9; 15,9
Perampanel und Basistherapie	LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand	3,8	-20,1; 27,7
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt - dominante Hand	0,3	-0,4; 0,9
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt - nicht dominante Hand	-0,1	-0,6; 0,5
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand	0,5	-0,4; 1,3
Perampanel und Basistherapie	LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand	0,4	-0,6; 1,4
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage des Safety Analysis Sets. In der MMRM-Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, für die zu mindestens einem Zeitpunkt nicht-fehlende Werte vorlagen.			
KI: Konfidenzintervall; LSMean: Least-Squares Mean; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen			



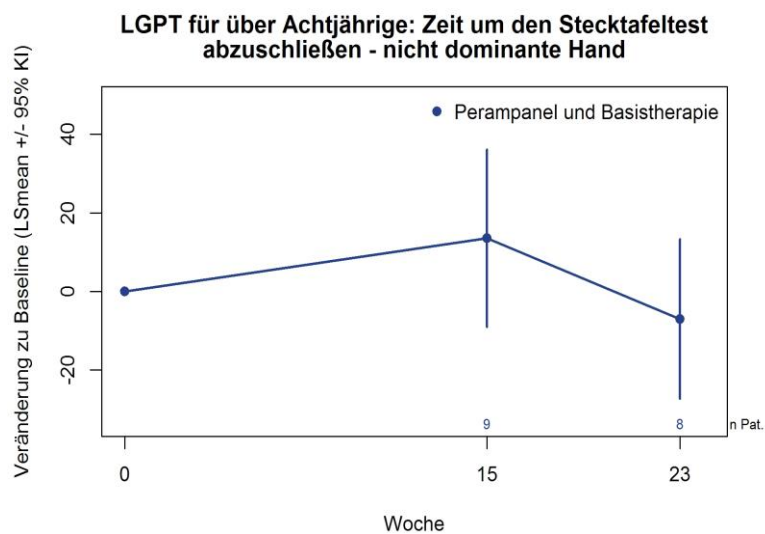
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Gesamtscore - dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



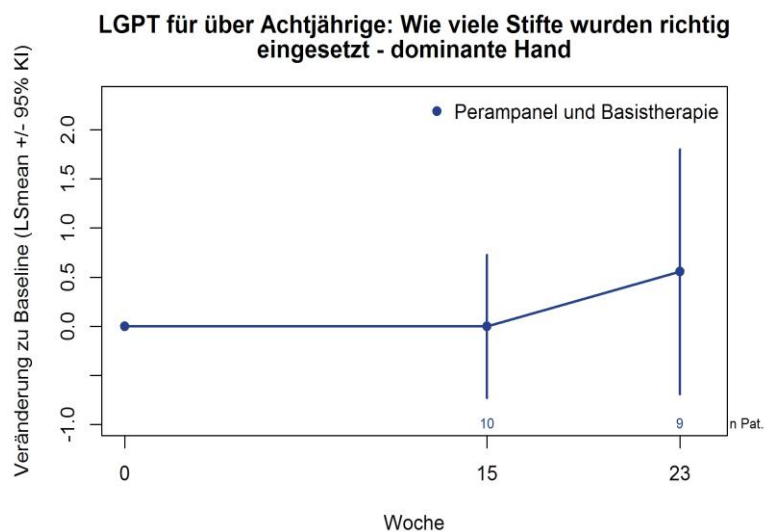
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Gesamtscore - nicht dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



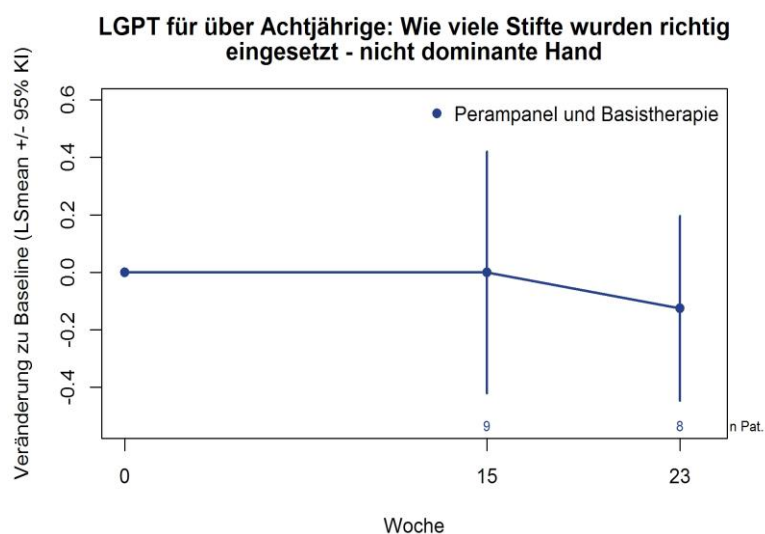
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



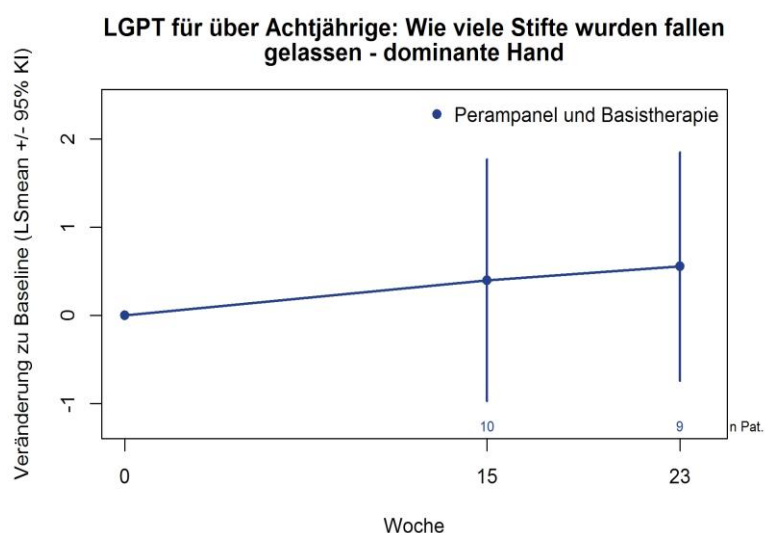
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Zeit, um den Stecktafeltest abzuschließen - nicht dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



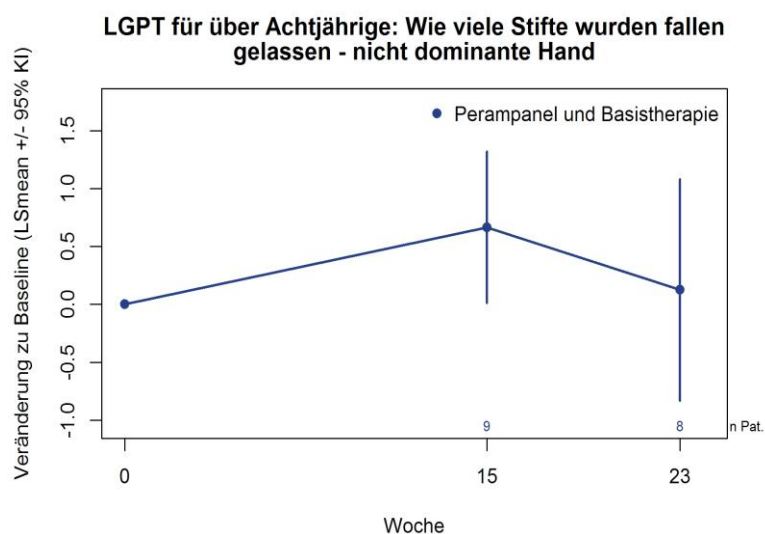
Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt - dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Wie viele Stifte wurden richtig eingesetzt - nicht dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.



Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Werts des "LGPT Wie viele Stifte wurden fallen gelassen - nicht dominante Hand" aus Studie 311 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.